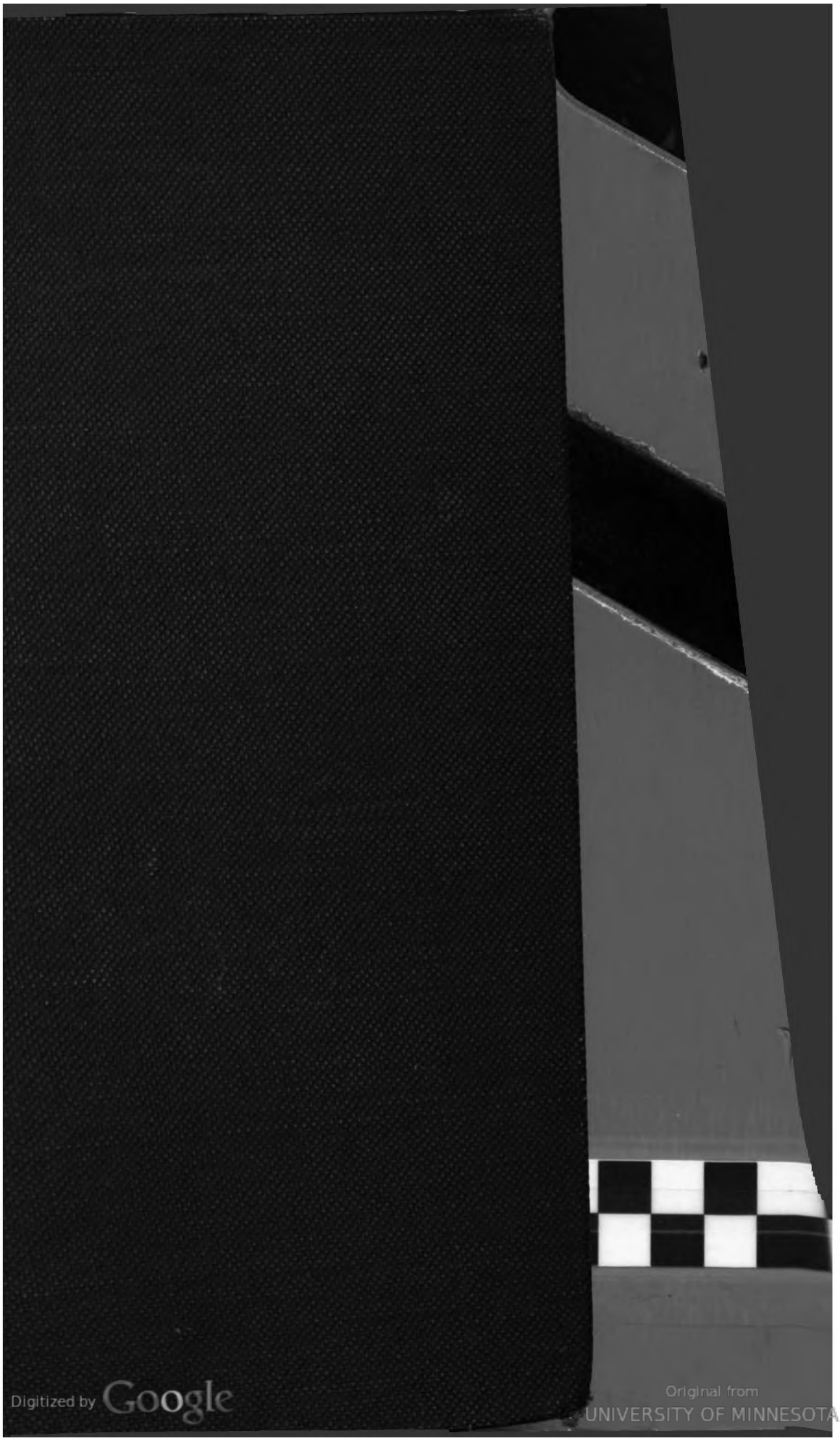

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

The Library of

Class B 6.10.5

Book q Z3-k1

Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

ZEITSCHRIFT

FÜR

KLINISCHE MEDIZIN.

HERAUSGEGEBEN

VON

DR. **W. HIS**,
Professor der 1. med. Klinik

DR. **F. KRAUS**,
Professor der 2. med. Klinik

DR. **A. GOLDSCHEIDER**,
ord. Hon.-Professor,
Direktor des poliklinischen Instituts

DR. **G. KLEMPERER**,
a.o. Professor, Direktor des städt. Krankenhauses Moabit

IN BERLIN,

DR. **W. VON LEUBE**,
em. Professor der med. Klinik
in Würzburg,

DR. **B. NAUNYN**,
em. Professor der med. Klinik
in Strassburg,

DR. **A. VON STRÜMPELL**,
Professor der med. Klinik
in Leipzig,

DR. **R. STÄHELIN**,
Professor der med. Klinik
in Basel,

DR. **C. VON NOORDEN**,
Professor in Frankfurt a. M.,

DR. **N. ORTNER**,
Professor der 3. med. Klinik in Wien.

REDIGIERT VON **W. HIS.**

Einundachtzigster Band.

Mit 5 Tafeln, 17 Abbildungen und 43 Kurven im Text.

BERLIN 1915.

VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.

NW., UNTER DEN LINDEN 68.

Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Inhalt.

Seite

I. Aus der I. med. Klinik der Kgl. Charité zu Berlin (Geh.-Rat His). Vergleichende Blutzuckerbestimmungen durch Polarisation und Reduktionsmethoden. Von Carl Maase und Hermann Tachau . . 1

II. Aus der medizinischen Klinik zu Würzburg. Ueber Ungerinnbarkeit des Blutes bei der Hämoptoe der Phthisiker. Von Privatdozent Dr. E. Magnus-Alsleben 9

III. Aus der II. med. Universitätsklinik der Kgl. Charité in Berlin (Geh.-Rat Prof. Dr. Fr. Kraus). Untersuchungen über den Mechanismus der Harnabsonderung in der Niere. Von Erich Leschke, klinischem Assistenten. (Hierzu Tafeln I und II.) 14

IV. Aus der I. med. Klinik in Wien (Hofrat Prof. von Noorden) und dem Sanatorium Neues Kurhaus (Geheimrat Prof. Dr. v. Dapper-Saalfels, Bad Kissingen). Beobachtungen über Kapillarpuls. Von San.-Rat Dr. E. Jürgensen, mitleitendem Arzt am Sanatorium von Dapper-Saalfels, Bad Kissingen 36

V. Aus der I. inneren Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses zu Berlin (Prof. Kuttner). Was leistet die pharmakologische Prüfung in der Diagnostik der Störungen im vegetativen Nervensystem? Von Dr. Gerhard Lehmann 52

VI. Aus dem staatlichen Seruminstitut in Kopenhagen (Direktor: Dr. Th. Madsen). Beobachtungen über Klinik und Epidemiologie der giftarmen Dysenteriebazilleninfektion in Dänemark. Von Dr. Carl Sonne, Assistent am Institut 73

VII. Aus dem physiologischen Institut der Universität zu Kristiania (Prof. Dr. S. Torup). Kolorimetrische Harnsäurebestimmungen im Harn. Von H. F. Höst, Amanuensis. (Mit 1 Kurve im Text.) 113

VIII. Aus der medizinischen Klinik R. von Jaksch in Prag. Klinische Beobachtungen zur Kenntnis des Status lymphaticus und Beziehungen desselben zur pluriglandulären Erkrankung. Von Privatdozent Dr. Hugo Pribram, I. Assistenten der Klinik. (Mit 3 Abbildungen im Text.) 120

IX. Aus der I. deutschen medizinischen Klinik in Prag (Vorstand: Prof. Dr. Rud. Schmidt). Einige Versuchsresultate zum Verständnisse physikalisch-chemischer Vorgänge im Blute unter normalen und pathologischen Verhältnissen und ihre theoretische Verwertung. Von Dr. Gottfried Holler, Assistent der Klinik 129

X. Aus der Universitätskinderklinik in Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. Noeggerath). Die Wirkung des Serums mit Diphtherietoxin vorbehandelter Kaninchen auf den Blutdruck normaler. Von Dr. H. Zondek, früherem Assistenzarzt der Klinik. (Mit 2 Kurven im Text.) 156

XI. Aus der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses in Augsburg (früherer Oberarzt: Dr. L. R. Müller). Ueber den Einfluss des Nervensystems auf den Pigmentgehalt der Haut. Von Dr. Fritz Nehl, früher Volontärassistent am Krankenhause, jetzt Assistenzarzt an der Augenheilanstalt Bremen 182

2091-10

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Seite

XII. Die Hamburger Diphtherieepidemie 1909—1914. (Epidemiologisches und Klinisches.) Von Prof. Dr. F. Reiche, Oberarzt am Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Barmbeck. (Mit 5 Kurven im Text.) . . . 199

XIII. Aus dem physiologischen Institut der Universität zu Kristiania (Prof. Dr. S. Torup). Ueber Reaktionsbestimmungen des Harns. Von H. F. Höst 266

XIV. Aus dem physiologischen Institut der Universität zu Kristiania (Prof. Dr. S. Torup). Ueber Urotropin als Desinfiziens der Harnwege. Von H. F. Höst 272

XV. Aus dem Radium-Institut der Königlichen Charité (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. His). Experimentelle Untersuchungen über die biologische Wirkung des Thorium X, insbesondere auf das Blut. Von Dr. A. da Silva Mello aus Brasilien. (Hierzu Tafel III.) . . 285

XVI. Aus dem biochemischen Laboratorium (Prof. Dr. M. Jacoby) des städtischen Krankenhauses Moabit in Berlin. Ueber das Wesen der experimentellen Ausschwemmungsnephritis (Pohl) nach Uranvergiftung. Von L. Dünner 355

XVII. Aus dem städtischen Krankenhaus Moabit in Berlin (I. innere Abt.: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Georg Klemperer). Zur Diagnostik der metastatischen Knochenmarkstumoren aus dem Blutbefund. Von Johannes von Roznowski 377

XVIII. Aus der I. med. Universitätsklinik der Kgl. Charité zu Berlin (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. His). Herzbefunde bei Kriegsteilnehmern. Von Carl Maase und Hermann Zondek, Assistenten der Klinik. (Mit 14 Abbildungen im Text.) 391

XIX. I. Inst. für demonstrative medizinische Pathologie der K. Univ. Neapel (Direktor: P. J. Castellino). Ueber den Mechanismus beim Auftreten der paroxysmalen Tachykardie. Von S. La Franca. (Mit 2 Kurven im Text.) 410

XX. Aus der II. med. Universitätsklinik in Wien (Vorstand: Hofrat Prof. Dr. Norbert Ortner). Unsere Erfahrungen über die Wirkung von Tumorautolysaten bei Behandlung maligner Neoplasmen. Von Doz. Dr. Richard Bauer, Dr. Robert Latzel, Assistenten der Klinik, und cand. med. Emil Wessely, Hospitant der Klinik 420

XXI. Aus der Friedrichstadtklinik für Lungenkranke zu Berlin (dirigierender Arzt: Dr. Arthur Mayer). Ueber Erkrankungen der Lunge bei der Gicht. Von Arthur Mayer (Mit 2 Kurven im Text.) 438

XXII. Ueber Mediastino-Pericarditis adhaesiva. Von Priv.-Doz. Dr. D. de Vries Reilingh in Groningen. (Hierzu Tafeln IV und V.) . . . 450

XXIII. Aus der k. u. k. Kranken- und Verwundetenstation in Sternberg (Chefarzt: Dr. Gottfried Holler). Zur Vakzinetherapie des Typhus abdominalis. Von Dr. Gottfried Holler, Assistent der I. deutschen med. Klinik in Prag (Prof. R. Schmidt). (Mit 31 Kurven im Text.) 462

Der Verlag behält sich das ausschliessliche Recht der Vervielfältigung und Verbreitung der in dieser Zeitschrift zum Erscheinen gelangenden Originalbeiträge innerhalb der gesetzlichen Schutzfrist vor.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

I.

Aus der I. med. Klinik der Kgl. Charité zu Berlin (Geh.-Rat His).

Vergleichende Blutzuckerbestimmungen durch Polarisation und Reduktionsmethoden.

Von

Carl Maase und **Hermann Tachau.**

Für die Bestimmung des Blutzuckergehaltes sind eine Anzahl von Methoden im Gebrauch, die auf verschiedenen Prinzipien beruhen, entweder auf der durch den Traubenzucker bewirkten Drehung des polarisierten Lichtes, oder auf dem Grade der Reduktion von Kupfer- oder Quecksilbersalzen, oder schliesslich auf der Intensität einer bei einer bestimmten Reaktion auftretenden Färbung. Vergleicht man die nach verschiedenen Methoden gewonnenen Blutzuckerwerte, so ergeben sich zum Teil recht erhebliche Differenzen, besonders findet man mit einigen kolorimetrischen Methoden [Reicher und Stein[1]), Wacker[2])] weit höhere Zahlen als bei Verwendung der Reduktion und Polarisation. Aber auch die einzelnen Reduktionsmethoden, die an reinen Traubenzuckerlösungen ganz exakt arbeiten, ergeben bei der Untersuchung des Blutes verschiedene Werte, wie zuerst von Hollinger[3]) hervorgehoben worden ist.

Man hat zunächst angenommen, dass diese Differenzen zwischen den einzelnen Methoden dadurch bedingt seien, dass neben dem Traubenzucker noch andere reduzierende Substanzen im Blute vorhanden sind, die auf die verschiedenen Zuckerbestimmungen in verschiedener Weise einwirken. Man hat die Menge dieser Substanzen so zu bestimmen gesucht, dass man die nach der Vergärung des Traubenzuckers durch Hefe verbleibende Reduktion (Restreduktion) festgestellt hat. Während bei manchen Methoden, z. B. dem älteren Verfahren von Bang (I), eine erhebliche Restreduktion vorhanden ist [Schumm und Hegler[4])], findet man mit den Kupfermethoden von Lehmann-Maquenne und Bertrand und der Quecksilberreduktion nach Tachau nach der Vergärung des Traubenzuckers keine reduzierenden Substanzen mehr im Blute. [E. Frank[5]), Griessbach und Strassner[6])].

1) Reicher und Stein, Biochemische Zeitschrift. 1910. Bd. 67. S. 197.
2) Wacker, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1910. Bd. 67. S. 197.
3) Hollinger, Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 17. S. 1.
4) Schumm und Hegler, Mitt. a. d. Hamb. Staatskrank.-Anst. Febr. 1913.
5) Frank u. Bretschneider, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1911. Bd. 71. S. 157.
6) Griessbach u. Strassner, eod. loc. 1913. Bd. 88. S. 199.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Vergleichende Untersuchungen nach verschiedenen Methoden sind zuerst von Hollinger[1]) ausgeführt, der feststellte, dass die Kupfermethode von Lehmann-Maquenne etwas höhere Werte ergibt als die Quecksilberreduktion nach Knapp. Takahashi[2]) fand Uebereinstimmung der durch Polarisation und die Kupfermethoden von Bertrand und Kumagawa-Suto gefundenen Zahlen, während die Methode von Bang (I) beträchtlich höhere Werte ergab. Griessbach und Strassner[3]) stellten kürzlich fest, dass die Kupfermethoden von Bertrand und Lehmann-Maquenne mit der Polarisation übereinstimmende Resultate liefern, während die Quecksilberreduktion nach Tachau beim Hunde niedrigere Werte ergibt, beim Menschen dagegen mit den anderen Methoden übereinstimmende Zahlen.

Vergleichende Bestimmungen des Blutzuckergehaltes durch Polarisation und Reduktionsmethoden können klinisch dadurch von Bedeutung sein, weil sich erhebliche Differenzen zwischen beiden Methoden ergeben müssen, sobald neben dem Traubenzucker andere Kohlehydrate im Blute vorhanden sind, die nicht das gleiche Verhältnis von Drehung zu Reduktion haben, wie die Dextrose. Lävulose, die von Neuberg und Strauss[4]) im Blute einiger Diabetiker nachgewiesen ist, dreht bekanntlich sehr stark nach links, während ihre Reduktion etwa der des Traubenzuckers (100 : 92,08) entspricht. Maltose, die nach Lépine[5]) häufig im Blute vorkommt, dreht stärker nach rechts, reduziert dagegen weniger als Traubenzucker. Galaktose, die ebenfalls stärker nach rechts dreht, und schwächer reduziert als Traubenzucker tritt besonders bei gewissen Leberkrankheiten nach Aufnahme per os in den Harn und somit auch in das Blut über. Auch Dextrine sollen nach einigen Autoren im Blute vorhanden sein [Bang[6])]. Schliesslich mag noch der „sucre virtuel" Lépines[5]) erwähnt werden, über dessen Natur wir nichts Näheres wissen.

Die Untersuchungen von Takahashi und von Griessbach und Strassner sind im Blute von Hunden und normalen Menschen ausgeführt. Wir haben in einer Anzahl pathologischer Fälle vergleichende Blutzuckerbestimmungen durch Polarisation, nach der Kupfermethode von Bertrand und nach der Quecksilberreduktionsmethode von Tachau vorgenommen.

Methodik.

Das Blut wurde durch Venaepunktion entnommen, lief gewöhnlich in einen 200 ccm fassenden Messkolben, der mit 120 ccm 2proz. Salzsäure und 20 ccm Wasser gefüllt war, derart, dass also 60 ccm Blut nötig waren, um den Kolben bis zur Marke

1) loc. cit.
2) Takahashi, Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 37. S. 30 ff.
3) loc. cit.
4) Neuberg und Strauss, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1902. Bd. 86. S. 227.
5) Lépine, le Diabète sucré. 1909.
6) Bang, Der Blutzucker. 1913.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zu füllen. In anderen Fällen wurde das Blut in einem Erlenmeyerkolben aufgefangen, der etwas Natriumfluorid enthielt. Die Eiweissfällung geschah nach Schenk (Blut + gleiche Menge Wasser + doppelte Menge 2proz. Salzsäure + doppelte Menge 5proz. Sublimatlösung). Beim Auffangen im Messkolben dienten die noch fehlenden 40 ccm Wasser zum quantitativen Ueberspülen in den für die Fällung benutzten Erlenmeyerkolben, bei Auffangen mit Natriumfluorid wurde die Blutmenge mit der Pipette abgemessen. Die Fällung blieb 24 Stunden im Eisschrank, dann wurde abgesaugt, das überschüssige Quecksilber durch Einleiten von Schwefelwasserstoff, dieser durch einen Luftstrom vertrieben und vom ausgefällten HgS abfiltriert. 150—240 ccm des Filtrats wurden, z. T. nach Abstumpfung der sauren Reaktion durch Zusatz von Natronlauge, im Vakuum bei einer 40° nicht übersteigenden Temperatur des Heizwassers eingeengt, nach der Einengung im Messkolben auf 25 ccm aufgefüllt. Die Einengung dauert ca. 5 Stunden. Die Lösung wurde filtriert, und dann im 1,894-Dezimeterrohr (in einigen Fällen im 2-Dezimeterrohr) in einem Landoltschen Apparat polarisiert.

Es wurde stets mehrmals abgelesen und der Wert als zutreffend notiert, der mit überwiegender Häufigkeit festgestellt wurde.

Nach beendeter Polarisation wurde gewöhnlich mit 10 ccm dieser eingeengten Lösung die Reduktionsbestimmung nach Bertrand ausgeführt.

Weiter dienten 5 oder 10 ccm derselben Lösung zur Zuckerbestimmung nach Tachau[1]). Sie wurden in einem 25 ccm-Messkolben mit Natronlauge neutralisiert, nach der Auffüllung bis zur Marke in den 300 ccm fassenden mit eingeschliffenem Steigrohr versehenen Jenenser Kolben überführt, mit 5 ccm (Pipette!) Wasser nachgespült. Nach Zusatz von 10 ccm der Knappschen (alkalischen Quecksilbercyanid-) Lösung wurde bei aufgesetztem Steigrohre schnell erhitzt und 2 Minuten in gelindem Sieden erhalten. Dann wurde unter der Wasserleitung gründlich abgekühlt, möglichst ohne den Kolben stark zu bewegen, und von dem reduzierten ausgefallenen Quecksilbersulfid abfiltriert. In einem aliquoten Teile des klaren Filtrates wurde das in Lösung gebliebene nicht reduzierte Quecksilbercyanid gravimetrisch als Quecksilbersulfid bestimmt. 35 ccm (Pipette!) des Filtrates wurden in einen Scheidetrichter überführt, mit Salzsäure angesäuert, mit frischem Schwefelwasserstoffwasser gefällt. Die Ausflussöffnung des Scheidetrichters wurde über einen in der üblichen Weise montierten, mit Asbest gefüllten Goochtiegel gebracht, und durch Oeffnen des Scheidetrichterhahnes durch den Goochtiegel filtriert (das Reinspülen des Scheidetrichters gelingt leicht mit der Spritzflasche). Aus der Gewichtszunahme des Goochtiegels, hervorgerufen durch das in den 35 ccm der (nach der ersten Reduktion) filtrierten Lösung ausgefällte Quecksilbersulfid, festgestellt nach jedesmaligem Trocknen des Goochtiegels bei 105° und Abkühlen im Exsikkator, wird die Traubenzuckermenge, die in der für die Reduktion benutzten Lösung vorhanden war, nach der folgenden Tabelle gefunden:

Traubenzucker	Quecksilbersulfid	Traubenzucker	Quecksilbersulfid
1 mg	78,0 mg	11 mg	44,5 mg
2 „	75,0 „	12 „	40,5 „
3 „	72,0 „	13 „	36,5 „
4 „	69,0 „	14 „	32,5 „
5 „	66,0 „	15 „	28,0 „
6 „	63,0 „	16 „	23,5 „
7 „	59,5 „	17 „	19,0 „
8 „	56,0 „	18 „	14,5 „
9 „	52,5 „	19 „	10,0 „
10 „	48,5 „	20 „	5,5 „

1) Deutsches Archiv f. klin. Med. 1910. Bd. 102. S. 597.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die methodischen Fehler sind bei den Reduktionsbestimmungen unerheblich, grösser bei der Polarisation. Ein Ablesungsfehler von 0,01° ergibt bei Verwendung von 150 ccm Filtrat (entsprechend 25 ccm Blut) schon eine Differenz von 0,010 pCt. Zucker, bei normalem Blutzuckergehalt also von etwa 10 pCt.

Protokolle.

1. Leh., Gravida, nüchtern. Vor der Einengung: nach Tachau 0,074 pCt. Blutzucker. 200 ccm nach Abstumpfung der sauren Reaktion durch Natronlauge auf 25 ccm eingeengt. Drehung[1]) 0,1° nach rechts, je 10 ccm ergeben nach Bertrand 10,9 mg, nach Tachau 10,2 mg Dextrose. Polarimetrisch 0,075 pCt., nach Bertrand 0,0816 pCt., nach Tachau 0,0765 pCt.

2. Mu., Gravida, nüchtern. 125 ccm Filtrat ohne Zusatz von Natronlauge auf 25 ccm eingeengt. Drehung + 0,06° (0,07°). 10 ccm enthalten nach Tachau 6,2 mg Dextrose. Polarimetrisch 0,072 pCt. (0,082 pCt.), nach Tachau 0,076 pCt.

3. Ra., Apoplexie. Nach Bertrand 0,100 pCt., nach Tachau 0,095 pCt.

4. Kn., Arteriosklerose, Glykosurie. 200 ccm Filtrat ohne Zusatz von Natronlauge eingeengt. Drehung + 0,14°, nach Tachau in 5 ccm 8,0 mg Glykose. Nach Bertrand in 10 ccm 15,8 mg. Polarimetrisch 0,105 pCt., nach Bertrand 0,118 pCt., nach Tachau 0,120 pCt.

5. Br., Arteriosklerose. Vor der Einengung 0,111 pCt. nach Tachau. 200 ccm Filtrat nach Abstumpfung der sauren Reaktion durch Natronlauge auf 25 ccm eingeengt, filtriert. Drehung + 0,14°, nach Bertrand in 10 ccm 16,6 mg, in 5 ccm 8,0 mg, nach Tachau in 5 ccm 7,5 mg Glykose. Polarimetrisch 0,105 pCt., nach Bertrand 0,124 pCt. (0,120 pCt.), nach Tachau 0,113 pCt.

6. Mu., Bronchitis, Temp. 38,2°. 150 ccm Filtrat auf 25 ccm eingeengt, ohne Zusatz von Natronlauge. Drehung 0,12° nach rechts. 10 ccm ergeben nach Tachau 11,2 mg Glykose. Polarimetrisch 0,12 pCt., nach Tachau 0,112 pCt.

7. Ho., Diabetes, nüchtern. 150 ccm nach Abstumpfung der sauren Reaktion durch Natronlauge, eingeengt. Drehung + 0,15°, nach Tachau 13,8 mg Glykose in 10 ccm. Polarimetrisch 0,150 pCt., nach Tachau 0,138 pCt.

8. Ko., Diabetes. Vor der Einengung 0,165 pCt. (Tachau). 130 ccm nach Abstumpfung der sauren Reaktion durch Natronlauge eingeengt. Drehung + 0,14° (0,15°), nach Bertrand in 10 ccm 13,5 mg, nach Tachau in 5 ccm 6,6 mg Glykose. Polarimetrisch 0,161 pCt. (0,173 pCt.), nach Bertrand 0,155 pCt., nach Tachau 0,153 pCt.

9. Hi., Leberlues, Ikterus. 1 Stunde nach 100 g Traubenzucker. 150 ccm Filtrat ohne Zusatz von Natronlauge eingeengt. Drehung + 0,23°, nach Bertrand in 5 ccm 25,1 mg, nach Tachau in 5 ccm 23,2 mg. Polarimetrisch 0,230 pCt., nach Bertrand 0,251 pCt., nach Tachau 0,232 pCt.

10. Fl., Diabetes, nüchtern. 150 ccm ohne Zusatz von Natronlauge eingeengt. Drehung + 0,26°, nach Tachau in 5 ccm 12,8 mg Traubenzucker. Polarimetrisch 0,26 pCt., nach Tachau 0,256 pCt.

11. Ma., Diabetes, nüchtern. Nach Bertrand 0,267 pCt., nach Tachau 0,273 pCt.

12. Tan., Diabetes nüchtern. Vor der Einengung nach Tachau 0,301 pCt. 100 ccm ohne Zusatz von Natronlauge eingeengt. Drehung im 2 dm-Rohr 0,30 bis 0,31°, 5 ccm ergeben nach Tachau 10,2 mg Traubenzucker. 15 ccm der eingeengten

1) Wenn nicht besonders bemerkt im 1,894 dm-Rohr.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sauren Lösung werden mit Natronlauge neutralisiert, auf 25 ccm aufgefüllt. Drehung im 2 cm-Rohre 0,17°, 20 ccm dieser Lösung geben nach Bertrand 27 mg Traubenzucker. In 100 ccm Blut sind also gefunden: polarimetrisch: in saurer Lösung 0,426 bis 0,440 pCt., in neutralisierter Lösung 0,403 pCt., nach Bertrand 0,337 pCt., nach Tachau 0,306 pCt.

Nach etwa 4 Wochen wird dieselbe Patientin nochmals untersucht. 150 ccm Filtrat werden nach Abstumpfung der sauren Reaktion mit Natronlauge eingeengt. Drehung + 0,15°, Reduktion nach Tachau ergibt in 5 ccm 6,85 mg Traubenzucker. In 100 ccm Blut also polarimetrisch 0,150 pCt., nach Tachau 0,137 pCt.

Eine Zusammenfassung der Resultate gibt die folgende Tabelle (I).

Tabelle I.

Zuckergehalt in 100 ccm Blut.

Nr.	Diagnose	Polarimetrisch g	Bertrand g	Tachau g
1	Gravida	0,075	0,0816	{ 0,074 0,0765
2	Gravida	0,072 (0,082)	—	0,076
3	Apoplexie	—	0,100	0,095
4	Glykosurie	0,105	0,118	0,120
5	Arteriosklerose	0,105	{ 0,120 0,124	{ 0,111 0,113
6	Bronchitis	0,12	—	0,112
7	Diabetes	0,15	—	0,138
8	Diabetes	0,161 (0,173)	0,155	0,153
9	Leberlues, Ikterus	0,23	0,251	0,232 (nach 100 g Dextrose)
10	Diabetes	0,26	—	0,256
11	Diabetes	—	0,267	0,273
12	Diabetes	{ 0,44 0,426 0,403	0,337	{ 0,301 0,306
Dieselbe Pat. nach 4 Wochen		0,15	—	0,137

Eine erhebliche Differenz zwischen Polarisation und Reduktionswerten findet sich lediglich in Fall 12, bei dem polarimetrisch 0,403 pCt. bis 0,44 pCt., nach Bertrand 0,337 pCt., nach Tachau 0,306 pCt. gefunden wurden. Ein Irrtum bei der Polarisation scheint ausgeschlossen, da dieselbe sofort wiederholt wurde, als die hohe Differenz mit dem vor der Einengung festgestellten Reduktionswerte konstatiert wurde, dann noch einmal in neutralisierter Lösung ausgeführt wurde, als die erste Reduktionsbestimmung an der eingeengten Lösung Uebereinstimmung mit dem Werte vor der Einengung ergab. Bei den Reduktionsmethoden ist ein so enormer Fehler von vornherein ausgeschlossen, die Bestimmung nach Tachau ist zudem doppelt ausgeführt. Eine Wiederholung der Blutuntersuchung nach 4 Wochen ergab wieder für die Polarisation einen höheren Wert als für Reduktion, aber bei weitem nicht eine so grosse Differenz wie beim ersten Male. In allen übrigen Fällen ist die Uebereinstimmung der verschiedenen Methoden eine gute. Nur einmal (Nr. 4) findet sich zwischen der Polarisation und den unter sich gut übereinstimmenden Reduktions-

Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

werten eine Differenz von etwas über 10 pCt. des Blutzuckergehaltes; in einem zweiten Falle (Nr. 5) findet sich eine derartige Differenz zwischen der Polarisation und der Methode von Bertrand, während der nach Tachau gefundene Wert in der Mitte zwischen den beiden anderen liegt. Die Bertrandsche Methode ergab in der Mehrzahl der Fälle etwas höhere Werte als die von Tachau.

Zur Erklärung des verschiedenen Ausfalls von Reduktionsbestimmungen und Polarisation im Fall 12 liegt die Annahme am nächsten, dass hier neben dem Traubenzucker ein anderes Kohlehydrat im Blute vorhanden war, das stärker drehte, aber in geringerem Masse reduzierte als die Glykose. Da es sich um einen Fall von Diabetes mit schwerer Störung des Kohlehydratstoffwechsels handelte, ist diese Annahme wohl berechtigt. Dass der hohe Polarisationswert lediglich durch Traubenzucker hervorgerufen ist, die Reduktionsmethoden dagegen zu niedrige Zahlen ergeben haben, etwa infolge der Anwesenheit einer die Reduktion hemmenden Substanz im Blute, scheint weniger wahrscheinlich; es wäre auffallend, dass diese Hemmung der Reduktion nur einmal bei den zwölf untersuchten Fällen und dabei auch nur bei der einen Untersuchung deutlich in Erscheinung getreten wäre.

Um den Einfluss zu verfolgen, den die Anwesenheit anderer Kohlenhydrate neben dem Traubenzucker im Blute hat, haben wir einige Blutzuckeruntersuchungen durch Reduktion und Polarisation bei Personen ausgeführt, die 1 Stunde vor der Blutentnahme 100 g Lävulose per os erhalten hatten.

Methodik.

Blutentnahme 1 Stunde nach Verabreichung von 100 g Lävulose (in nüchternem Zustande). Die Methode der Blutzuckerbestimmung war dieselbe wie in den früheren Untersuchungen. Der Harn wurde in stündlichen Intervallen auf Lävulose untersucht, qualitativ mit der Seliwanoffschen Reaktion, quantitativ mittels Polarisation. 20 ccm einer 0,1 proz. Lävuloselösung (Kahlbaum) ergaben nach Bertrand einen Reduktionswert entsprechend 18,7 mg Traubenzucker, 10 ccm derselben Lösung nach Tachau einen 9,3 mg Dextrose entsprechenden Wert. Die Reduktion durch Lävulose ist also bei beiden Methoden die gleiche.

Protokolle.

1. Mi., Ikterus. 150 ccm Filtrat ohne Zusatz von Natronlauge eingeengt. Drehung + 0,06° (0,07°), nach Tachau in 10 ccm 16,6 mg Glykose. Polarimetrisch 0,06 pCt. (0,07 pCt.), nach Tachau 0,166 pCt. Im Harn 0,6 g Lävulose.

2. Ma., gesund. 200 ccm Filtrat ohne Laugenzusatz eingeengt. Drehung 0,08° nach rechts, in 5 ccm 6,7 mg Traubenzucker nach Tachau. Polarimetrisch 0,06 pCt., durch Reduktion 0,101 pCt. Im Harn Spuren Lävulose.

3. Pe., gesund. 200 ccm Filtrat ohne Laugenzusatz eingeengt. Drehung im 2 dm-Rohr 0,15° nach rechts; 5 ccm ergeben nach Tachau 10,1 mg Traubenzucker. Polarimetrisch 0,106 pCt., durch Reduktion 0,152 pCt. Im Harn 0,8 g Lävulose.

4. La., gesund. 200 ccm Filtrat nach Abstumpfung der sauren Reaktion mit Natronlauge eingeengt. Drehung 0,10° nach rechts, Reduktion nach Tachau in 10 ccm

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

14,1 mg Traubenzucker. Polarimetrisch 0,075 pCt., durch Reduktion 0,106 pCt. Im Harn Spuren von Lävulose.

5. Ni., Bronchopneumonie. 240 ccm Filtrat eingeengt. Drehung 0,11° (0,12°) im 2 Dm-Rohr, nach Bertrand in 10 cm 12,6 mg, nach Tachau in 5 ccm 7,0 mg Traubenzucker. Polarimetrisch 0,065 pCt. (0,071 pCt.), nach Bertrand 0,079 pCt., nach Tachau 0,088 pCt. Im Harn 1,4 g Lävulose.

Tabelle II.

Nummer	Diagnose	Lävulose im Harn	Zuckergehalt in 100 ccm Blut		Berechnet für 100 ccm Blut	
			Polarisation	Reduktion Tachau	Dextrose	Lävulose
			g	g	g	g
1	Ikterus	0,6 g	0,06 0,07	0,166	0,130 0,132	0,039 0,035
2	Gesund	Spuren	0,06	0,101	0,087	0,015
3	Gesund	0,8 g	0,106	0,152	0,137	0,017
4	Gesund	Spuren	0,075	0,106	0,095	0,011
5	Bronchopneumonie	1,4 g	0,065 0,071	0,088	0,079 0,082	0,008 0,006

Wie ein Blick auf die Tabelle zeigt, sind die nach der Lävulosezufuhr hervorgetretenen Differenzen zwischen Polarisation und Reduktion weit grösser, als in den Fällen der Tabelle I. Einmal ist der Reduktionswert mehr als doppelt so hoch als der Drehungswert, in den anderen Fällen um 66, 44, 40, 30 pCt. höher. Berücksichtigt man, dass die Lävulose 1,8 mal so stark nach links dreht als die Dextrose nach rechts, dass die Reduktion von 10 mg Lävulose der von 9,3 mg Dextrose entspricht, so lässt sich aus Polarisations- und Reduktionswert der Gehalt des Blutes an Dextrose und Lävulose berechnen:

1. Dextrose + 0,93 Lävulose = gefundener Reduktionswert.
2. Dextrose — 1,8 Lävulose = gefundener Drehungswert.

Voraussetzung für die Richtigkeit der Berechnung ist, das, neben Dextrose und Lävulose keine reduzierenden oder optisch-aktiven Substanzen in erheblicher Menge im Blute vorhanden sind, weiter dass bei der Eiweissfällung und dem Einengen des Filtrates keine Aenderungen in dem Verhältnis von Dextrose zu Lävulose eingetreten sind.

In den letzten beiden Spalten sind die für Dextrose und Lävulose berechneten Werte verzeichnet. Auch bei Gesunden ergibt sich ein Lävulosegehalt des Blutes, zwischen 0,011 und 0,017 pCt., z. T. bei sehr geringer Ausscheidung im Harn. Höher ist der Wert in einem Falle von Ikterus (0,035 pCt.)[1]). Es wäre von grossem klinischen Interesse, an einer grösseren Zahl von Fällen festzustellen, ob nicht gelegentlich nach der Zufuhr von Lävulose ein gleiches Verhalten beobachtet wird,

1) Dementsprechend fiel in diesen Fällen und besonders deutlich im Fall I die Seliwanoffsche Probe in dem eingeengten Filtrate der Schenkschen Fällung positiv aus.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wie nach der Aufnahme von 100 g Traubenzucker, dass nämlich der Zucker in pathologisch erhöhter Konzentration im Blute vorhanden ist, ohne in den Harn überzutreten.

Der berechnete Dextrosegehalt ergibt in zwei Fällen Werte, die deutlich über der beim Nüchternen gewöhnlichen Grenze liegen (Nr. 1 und 3). Hier müsste man annehmen, dass im intermediären Stoffwechsel eine Umwandlung von Lävulose in Dextrose eingetreten sei, oder dass infolge der Lävulosezufuhr Glykogen als Dextrose aus den Glykogendepots ausgetreten sei.

Zusammenfassung: Vergleichende Blutzuckerbestimmungen durch Polarisation und die Reduktionsmethoden von Bertrand und Tachau ergaben am Menschen, bei normalem und erhöhtem Blutzuckergehalt, mit Ausnahme von einem Falle, gut übereinstimmende Werte. In dem einen Falle war der durch Polarisation festgestellte Blutzuckergehalt erheblich höher als der mit den Reduktionsmethoden gefundene, wahrscheinlich wohl infolge der Anwesenheit eines anderen, stärker als die Dextrose drehenden aber schwächer reduzierenden Kohlehydrates im Blute. — Nach der Aufnahme von 100 g Lävulose ergab die Reduktion erheblich höhere Werte als die Polarisation, am grössten war die Differenz in einem Falle von Ikterus. Der berechnete Dextrosegehalt des Blutes lag in diesen Fällen nach Zufuhr von 100 g Lävulose wiederholt über der in nüchternem Zustande gewohnten Grenze.

Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

II.

Aus der medizinischen Klinik zu Würzburg.

Ueber Ungerinnbarkeit des Blutes bei der Hämoptoe der Phthisiker.

Von

Privatdozent Dr. **E. Magnus-Alsleben.**

Auf dem Wiesbadener Kongress 1913 hatte ich über Beobachtungen berichtet, in denen das von Lungenkranken ausgehustete Blut gelegentlich zu einem mehr oder weniger grossen Teil ungerinnbar blieb. Eine Reihe von Experimenten, die zur Erklärung dieses neuerdings auch von v. Hoesslin[1]) erwähnten Vorkommnisses angestellt wurden, sowie die klinischen Fälle, welche die Veranlassung dazu gegeben, hatte Herr cand. med. Schmitt in einer Inauguraldissertation veröffentlichen wollen. Da dieselbe sich jedoch noch länger hinauszögern wird, wollte ich hier in Kürze einige unserer Versuchsprotokolle als Belege meines damaligen Vortrags veröffentlichen.

Das expektorierte Blut enthielt manchmal einige geronnene Flocken; der flüssige Teil war aber durch keinerlei Mittel nachträglich zum Gerinnen zu bringen und es blieben auch Kalksalze, Serum und Gewebsextrakte ohne jeden Einfluss darauf. Das den Patienten aus der Armvene entnommene Blut kam dagegen in vollkommen normaler Weise zur Gerinnung. Setzte man dem flüssigen Hämoptoeblut kleine Mengen normalen Blutes zu, so blieb es flüssig, während bei Zusatz von etwas grösseren Mengen (ca. die Hälfte), eine, wenn auch verlangsamte Koagulation eintrat. Der Speichel des Patienten, der ja vielleicht in atypischer Weise gerinnungshemmende Eigenschaften hätte zeigen können, war nicht die Ursache. Er beschleunigte sogar, wie er es normaliter tut, die Gerinnung ganz prompt.

Was diesen Einfluss der Gewebssäfte auf die Gerinnung anbetrifft, so sollen bekanntlich die Extrakte fast aller Organe stark gerinnungsbeschleunigende Eigenschaften aufweisen. Nur gewisse Teile der weiblichen Genitalien machen hierin eine Ausnahme[2]), eine Tatsache, welche neuerdings zur Erklärung des Flüssigbleibens des Menstrualblutes herangezogen wird[3]). Durch Autolyse soll dagegen aus allen Organen eine

1) Arch. f. klin. Med. 1913. Bd. 112. S. 580.

2) Genau dasselbe Verhalten fand ich bei 2 Fällen von Hämatokolpos, welche Herr Prof. Polano mir freundlichst zugestellt hatte.

3) Schickele, Biochemische Zeitschr. 1912.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gerinnungshemmende Substanz extrahierbar sein. Versuche über die Beeinflussung der Gerinnung durch frische, sowie durch autolytisch gewonnene Gewebssäfte wurden nun mit einer grossen Zahl von normalen und pathologisch veränderten Organen angestellt.

Zur Gewinnung von Autolysaten wurden die frischen Organe in der Fleischmaschine zerkleinert und der Brei (nötigenfalls mit etwas Ringerlösung verdünnt) mit Chloroform und Toluol mehrere Tage lang geschüttelt und dann im Brutschrank bei 37° verdaut. Die Verflüssigung ging verschieden rasch vor sich. Am raschesten lösten sich Schilddrüse und Leber, ebenso rasch Karzinome, am langsamsten Nierenbrei. Zur Anstellung der Proben machte es manchmal einige Schwierigkeiten, die zu prüfende Flüssigkeit frei von Chloroform und Toluol zu bekommen; doch war dies durch mehrmaliges Filtrieren durch angefeuchtete Filter fast immer zu erreichen. Die Filtrate waren klar, gelblich und enthielten auch nach 2—3 monatelanger Autolyse meist noch kleine Mengen koagulablen Eiweisses.

Zur Herstellung von Presssäften bedienten wir uns mit freundlicher Erlaubnis von Herrn Prof. von Frey der im hiesigen physiologischen Institut befindlichen Buchnerschen Presse. Die Organe wurden nach Zerkleinern in der Fleischmaschine unter immer neuem Zusatz von Kieselgur in einem Mörser so lange klein gestampft, bis sie ein vollständig trockenes Pulver darstellten. Auf die völlige Trockenheit ist grosses Gewicht zu legen. Manchmal war die 10—20fache Menge des zu verarbeitenden Organes an Kieselgur nötig. Dann wurde dieses Pulver in die mit einem Koliertuch ausgekleidete Form hineingedrückt, das Koliertuch geschlossen und nun wurde das Ganze in der Presse ausgepresst. Der austropfende Saft muss völlig klar sein. Trübung desselben oder gar das Hervortreten kleiner Teile von Organbrei zeigt an, dass das Koliertuch gerissen ist, was bei nicht sehr sorgfältigem Verpacken sehr leicht passierte.

Was die Prüfung auf die Gerinnungsdauer betrifft, so bestimmten wir die Zeit, nach welcher das frisch aus der Vene in einem kleinen Probiergläschen aufgefangene Blut bei raschem Umkehren des Glases nicht mehr herausläuft. Diese Probe ist wohl nicht sehr scharf und darf auf Differenzen von ein oder zwei Minuten nicht viel Gewicht gelegt werden. Grosse Differenzen, wie die hier beobachteten es häufig waren, sind aber wohl bei Einhaltung sonst gleicher Versuchsbedingungen in Bezug auf Temperatur usw. in eindeutiger Weise auf eine Beschleunigung resp. Verlangsamung der Gerinnungsfähigkeit zu beziehen. Wir nahmen meistens Hundeblut aus der V. jugularis, einige Male auch Aderlassblut vom Menschen. Das Blut, je 5 ccm, wurde stets sofort in das darunter gehaltene, mit $^1/_2$ ccm des zu prüfenden Saftes beschickte Probiergläschen geleitet. In die Kontrollen kam Ringerlösung.

I. Versuche[1]) mit frischen Presssäften.

Versuche vom 19. 12. 1912	Gerinnungszeit
1. Normale Niere	fast sofort
2. Normale Lunge	fast sofort
3. Normale Leber	fast sofort
Kontrolle mit Ringerlösung	6 Minuten

1) Es wurde in allen Versuchen 0,5 ccm Organsaft und 5 ccm Blut genommen; im Versuch vom 19. 12. 12 wurde Aderlassblut vom Menschen, sonst immer Hundeblut verwendet.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Versuche vom 10. 1. 1913	Gerinnungszeit
4. Leberkarzinom	7 Minuten
5. Meerschweinchenleber	$1^1/_2$ „
Kontrolle mit Ringerlösung	7 „
Versuche vom 6. 2. 1913	Gerinnungszeit
6. Tuberkulöse Lunge	$6^1/_2$ Minuten
7. Tuberkulöse Lunge	7 Minuten
Kontrolle mit Ringerlösung	6 „
Versuche vom 4. 3. 1913	Gerinnungszeit
8. Tuberkulöse Lunge	13 Minuten
9. Tuberkulöse Lunge	25 „
10. Hypernephrom	4 „
Kontrolle mit Ringerlösung	6 „
Versuche vom 20. 6. 1913	Gerinnungszeit
11. Tuberkulöse Lunge	18 Minuten
12. Tuberkulöse Lunge	12 „
13. Normale Lunge	3 „
Kontrolle mit Ringerlösung	6 „
Versuche vom 23. 6. 1913	Gerinnungszeit
14. Kalbslunge	$2^1/_2$ Minuten
15. Rinderlunge	3 Minuten
16. Schweinelunge	5 „
17. Hammellunge	3 „
18. Tuberkulöse Lunge	8 „
Kontrolle mit Ringerlösung	8 „

II. Versuche mit autolytischen Säften.

Versuche vom 14. 2. 1913	verdaut seit	Gerinnungszeit
19. Hypernephrommetastasen in der Leber	16. 12. 12	12 Minuten
20. Normale Leber	16. 12. 12	über 40 Minuten
Kontrolle mit Ringerlösung		8 Minuten
Versuche vom 4. 3. 13	verdaut seit	Gerinnungszeit
21. Tuberkulöse Lunge	14. 1. 13	18 Minuten
22. Croupöse Pneumonie	20. 12. 12	9 „
23. Schilddrüse	17. 12. 12	16 „
24. Milz	16. 12. 12	10 „
Kontrolle mit Ringerlösung		6 „
Versuche vom 12. 3. 13	verdaut seit	Gerinnungszeit
25. Tuberkul. Lunge (cf. Nr. 6)	6. 2. 13	20 Minuten
26. Tuberkul. Lunge (cf. Nr. 7)	6. 2. 13	30 „
27. Fettleber	4. 12. 12	14 „
28. Fettleber	14. 1. 13	19 „
29. Tuberkulöse Lunge	14. 1. 13	13 „
30. Hypernephrom	16. 12. 12	13 „
Kontrolle mit Ringerlösung		6 „
Versuche vom 3. 6. 13	verdaut seit	Gerinnungszeit
31. Niere	16. 12. 12	20 Minuten
32. Niere	16. 12. 12	22 „
33. Bronchopneumonie	17. 12. 12	23 „
34. Hypernephrommetastase in der Lunge	16. 12. 12	23 „

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

	verdaut seit	Gerinnungszeit
35. Karzinommetastase d. Leber	23. 1. 13	16 „
36. Milz	17. 12. 12	10 „
37. Tuberkulöse Lunge . .	14. 1. 13	6 „
38. Tuberkul. Lunge (Kaverne)	8. 2. 13	25 „
Kontrolle mit Ringerlösung		4 „

Versuche vom 20. 5. 13	verdaut seit	Gerinnungszeit
39. Hypernephrommetastase in der Leber	16. 12. 12	8 Minuten
40. Tuberkulöse Lunge . .	14. 1. 13	6 „
Kontrolle mit Ringerlösung		6 „

Versuche vom 30. 6. 13	verdaut seit	Gerinnungszeit
41. Tuberkul. Lunge (cf. Nr. 6)	6. 2. 13	17 Minuten
42. Tuberkul. Lunge (cf. Nr. 7)	6. 2. 13	26 „
Kontrolle mit Ringerlösung		6 „

Die Tabellen ergeben zunächst in Bestätigung der Versuche von Conradi[1]), dass die Pressssäfte fast aller Organe eine starke gerinnungsfördernde Wirkung haben. Ganz sicher eindeutig trat dies, was für den vorliegenden Fall von besonderer Wichtigkeit ist, bei allen geprüften Menschen- und Tierlungen auf (Versuche Nr. 2, 13, 14, 15, 16, 17).

Die durch Autolyse gewonnenen Säfte zeigten meistens eine gerinnungsverzögernde Wirkung. Während die Kontrollen nach 4—6 Min. geronnen waren, blieb das Blut nach Zusatz eines Autolysates einer normalen Leber (nach zweimonatelanger Verdauung) fast 40 Min., einer Fettleber ($2^1/_2$ Monate verdaut) ca. 30 Min., einer Niere (6 Monate verdaut) ca. 22 Min. flüssig. Die gleichen Organe, welche frisch ausgepresst also stark gerinnungsfördernd sind, bilden durch eine mehrmonatliche antiseptische Autolyse eine gerinnungsverzögernde Substanz.

Im auffallenden Gegensatz hierzu standen die Resultate, welche die die Presssäfte pathologisch veränderter Organe häufig ergaben. Oftmals verhielten sie sich in Bezug auf die Blutgerinnung indifferent. In anderen Fällen wirkten sie sogar gerinnungsverzögernd. Besonders deutlich trat dies mehrmals mit den Presssäften tuberkulöser Lungen auf. Sie wirkten einige Male, freilich nicht immer, verzögernd wie die Autolysate normaler Lungen (Versuche Nr. 8, 9, 11, 12).

Wenn diesen Versuchsresultaten und den klinischen Beobachtungen über das Flüssigbleiben des Hämoptoeblutes eine analoge Deutung gegeben werden darf, so schien es am nächstliegenden, an das Auftreten gerinnungshemmender Agentien zu denken und die Vorstellung schien erlaubt, dass bei der Tuberkulose (oder wohl auch bei andern chronisch destruierenden Prozessen) ähnliche gerinnungsverzögernde Stoffe entstehen könnten, wie bei der experimentellen Autolyse. In der Diskussion zu meinem Vertrag wies Morawitz, wie inzwischen durch Zahn und

1) Hofmeisters Beiträge. 1902. Bd. 1. S. 136.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Walker[1]) ausführlich publiziert wurde, darauf hin, dass Blut ungerinnbar wird, wenn es in der Pleurahöhle geweilt hat oder auch, wenn man es nur langsam über die Oberfläche einer Lunge hat laufen lassen. Morawitz denkt weniger an gerinnungshemmende Stoffe, sondern er nimmt an, dass es sich um eine Veränderung des Fibrinogens, aber nicht im Sinne der Fibrinolyse, handle. Morawitz fand nämlich, dass Fibrinogenlösungen nach Zusatz von spontan nicht gerinnendem Pleurablut gerinnen. Dies spricht tatsächlich dafür, dass dem Pleurablut die zur Gerinnung notwendigen Fermente nicht fehlen und ebenso ist es hiernach unwahrscheinlich, dass stark wirksame Antifermente darin enthalten sind. Freilich stimmen mit der Annahme einer Veränderung des Fibrinogens einige andere Versuche nicht ganz überein. So gerannen z. B. Fibrinogenlösungen, welche in der Pleurahöhle tatsächlich flüssig geblieben waren, doch später in vitro. Ebenso fielen die Versuche mit Hirudin nicht ganz eindeutig aus. Hirudinblut wurde wohl durch Aufenthalt in der Pleurahöhle dauernd ungerinnbar, während entsprechend behandeltes Plasma durch Zusatz von Thrombin oder Serum nachträglich koaguliert werden konnte. Die Ursache für die Ungerinnbarkeit des Pleurablutes kann hiernach wohl auch nicht als gesichert betrachtet werden.

Die Annahme scheint natürlich zunächst naheliegend, dass das Ungerinnbarwerden des Blutes durch Kontakt mit dem Pleuraendothel und die durch Zusatz von Lungenautolysaten bedingte Gerinnungsverzögerung auf den gleichen oder doch wenigstens eng verwandten Ursachen beruht. Aber es sei hierbei gleich an einen vielleicht nicht unwesentlichen Unterschied erinnert, nämlich daran, dass es sich das eine Mal um ein dauerndes Flüssigbleiben, das andere Mal um eine Verzögerung des schliesslich doch vollständig erfolgenden Gerinnungsvorganges handelt.

Wenn hierin eine prinzipielle Differenz gegeben ist, so hätten wir ein experimentelles Analogon für das Flüssigbleiben des Hämoptoeblutes weniger in den Gerinnungsstörungen zu sehen, welche bei Zusatz von Organsäften auftreten, sondern es wäre eher in der durch Kontakt mit dem Pleuraendothel bedingten Aufhebung der Gerinnung zu suchen.

1) Biochem. Zeitschr. 1913. Bd. 58. S. 130.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

III.

Aus der II. med. Universitätsklinik der Kgl. Charité in Berlin
(Geh.-Rat Prof. Dr. Fr. Kraus).

Untersuchungen über den Mechanismus der Harnabsonderung in der Niere.

Von

Erich Leschke,
klinischem Assistenten.

(Hierzu Tafeln I und II.)

Die Bestrebungen der jüngsten Zeit, die Nierenerkrankungen nicht allein pathogenetisch und anatomisch zu differenzieren, sondern auch im einzelnen Falle über die Schwere der vorliegenden Funktionsbeeinträchtigung ein klinisches Urteil zu gewinnen, haben zur Ausarbeitung einer Reihe von Methoden geführt, die Funktion der verschiedenen Teile des harnabsondernden Apparates zu prüfen. Namentlich waren es die physiologisch wie klinisch zutage tretenden Unterschiede in den Leistungen des vaskulären Apparates, inbesondere der Glomeruli, einerseits und des Systems der Harnkanälchen andererseits, die die Frage nach den verschiedenen Partialfunktionen dieser Teilorgane in den Nieren in den Mittelpunkt des theoretischen wie des praktisch-diagnostischen Interesses rückten.

Der erste und bis heute noch beste Versuch, die Frage nach dem Mechanismus der Harnabsonderung zu beantworten, stammt von W. Bowman. In seiner berühmten Arbeit „On the structure and use of the Malpighian Bodies of the kidney, with obversation on the circulation through that gland" stellte er im Jahre 1842 die Hypothese auf, dass die Gefässknäuel der Glomeruli im wesentlichen nur das Wasser als ein Filtrat der Blutflüssigkeit hindurchtreten lassen, während die Harnkanälchen, in erster Linie die Tubuli contorti erster Ordnung, den Harnstoff und die Salze absondern. Dieser Ansicht stellte Carl Ludwig schon 2 Jahre darauf eine andere entgegen, indem er behauptete, dass die Glomeruli bereits den gesamten Harn mit allen seinen Bestandteilen durchfiltrieren lassen und die Konzentration desselben dadurch erfolgt, dass ein grosser Teil des Harnwassers auf seinem Wege durch die Harnkanälchen durch die Epithelzellen derselben rückresorbiert wird.

Eine Entscheidung über die Richtigkeit der Bowmanschen und der Ludwigschen Theorie der Nierenfunktion war nur auf experimentellem

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wege möglich. Trotz aller hierauf gerichteten Untersuchungen ist aber diese Frage bisher noch nicht eindeutig gelöst worden.

I. Die Ausscheidung von Farbstoffen durch die Niere.

Den ersten und grundlegenden Versuch einer experimentellen Inangriffnahme des Problems des Nierenfunktionsmechanismus machte R. Heidenhain im Jahre 1874 in Gemeinschaft mit A. Neisser. Er injizierte Tieren Farbstoffe, welche durch die Nieren ausgeschieden wurden, und zwar indigschwefelsaures und phoenizinsaures Natron, und fand, dass dieselben unabhängig von der Höhe des Blutdruckes und der Durchströmungsgeschwindigkeit in den Nierengefässen lediglich von den Epithelzellen der Harnkanälchen aufgenommen und in die Harnkanälchen ausgeschieden wurden. Die Gefässknäuel und die Kapselräume der Glomeruli dagegen erwiesen sich als frei von den Farbstoffen. Auch bei der Untersuchung der Harnsäureausscheidung in der Vogelniere konnten grössere Mengen von Harnsäure nur in den Harnkanälchen gefunden werden. Heidenhains Versuche bedeuteten also eine wichtige experimentelle Stütze für die Richtigkeit der Bowmanschen Theorie. Zugleich erkannte er, dass die Harnabsonderung kein einfacher physikalischer Filtrationsprozess sei, sondern auf einer vitalen Tätigkeit der sezernierenden Drüsenzellen beruhe. Und zwar entnehmen diese Zellen die harnfähigen Stoffe nicht unmittelbar dem Blute, sondern der die Harnkanälchen umspülenden Lymphe.

Die Ergebnisse der Versuche von Heidenhain und Neisser blieben jedoch nicht unwidersprochen. So fanden Pantinsky und ebenso Henschen nach Injektion von indigschwefelsaurem Natron auch gelegentlich Blaufärbung der Glomeruli. Auch Wittich, der die Ausscheidung des Indigkarmins untersuchte, fand den Farbstoff nicht allein in den Tubulis, sondern auch den Gefässschlingen der Glomeruli aufliegend, und ebenso kam Gurwitsch auf Grund seiner Versuche zu der Annahme, dass „im Glomerulusfiltrat gewisse geringe Mengen von den im Blute zirkulierenden Farbstoffen ausgeschieden werden müssen". Namentlich bei sehr starker Anhäufung von Farbstoffen (Anilinblau, Kongorot) im Blute liessen sich dieselben auch im Glomerulusfiltrat nachweisen. v. Sobieranski schliesslich zog aus seinen Versuchen über die Ausscheidung von Indigkarmin und Natronkarmin den Schluss, dass alle harnfähigen Stoffe im Glomerulus filtriert werden und die Harnkanälchen nur einen „Eindickungsapparat" darstellen. „Dafür, dass die Harnkanälchen auch eine absondernde Fähigkeit besitzen, besteht bis jetzt keine feststehende Beobachtung, obwohl es an sich nicht unmöglich ist; jedoch ist diese Funktion, wenn sie überhaupt existiert, sehr gering."

Dagegen fehlte es auch nicht an Bestätigungen der Heidenhain-Neisserschen Versuchsergebnisse. So fand Grützner nach Injektion von indigschwefelsaurem Natron niemals eine Blaufärbung der Glomeruli,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sofern die Versuchsbedingungen die Grenzen des Physiologischen nicht überschritten, und er führte die abweichenden Angaben von Pantinsky und Henschen auf eine rohe Injektionstechnik mit Schädigung der Zirkulation in den Glomerulusgefässen zurück. Adolf Schmidt deckte einen weiteren technischen Fehler in den mit Injektion grösserer oder konzentrierterer Farbstoffmengen ausgeführten Versuchen auf, indem er in diesen Farbstofflösungen bzw. -Suspensionen grössere, ungelöste Farbstoffkörner nachwies, die sich leicht in den Kapillaren der Glomerulusschlingen fortsetzen und dadurch eine Sekretion durch die Glomeruli vortäuschen. Bei Ausschaltung dieser Fehlerquelle durch Anwendung sorgfältig filtrierter Farbstofflösungen fand er weder in den Gefässschlingen noch in den Kapselräumen der Glomeruli jemals Indigkarmin. Biberfeld, der ein ausserordentlich reines, von Grübler extra dargestelltes Karmin benutzte, fand selbst bei Injektion sehr grosser Mengen des Farbstoffes bei Kaninchen „stets, dass die Glomeruli farblos blieben und das Karmin sich nur in den Tubulis contortis fand“ (l. c. S. 315). Auch ein grüner Farbstoff, ein Amidin von der Formel $C_{14}H_{15}N_2$ wurde nur in den Harnkanälchen ausgeschieden, obwohl er eine schwere Schädigung der Glomeruli hervorrief. Basler stellte unter physiologischen Versuchsbedingungen gleichfalls eine ausschliessliche Ausscheidung des Indigkarmins und Kongorots in den Epithelzellen der gewundenen Harnkanälchen fest. Nur bei Schädigung der Glomeruli durch brüske Injektion grosser Mengen fand er auch in ihnen etwas Farbstoff.

Sehr wichtig sind die ausgedehnten Untersuchungen von Ribbert, der Kaninchen 5—10 ccm einer möglichst konzentrierten Karminlösung in Lithiumkarbonat intravenös injizierte und die Heidenhainschen Angaben durchaus bestätigen konnte. Er untersuchte auch die Ausscheidung des indigschwefelsauren Natriums, der Harnsäure, des Eiweisses und des Hämoglobins und kam zu folgenden Ergebnissen:

1. Karmin, indigschwefelsaures Natrium und Harnsäure werden durch die gewundenen Harnkanälchen ausgeschieden. Sie finden sich nie in den Glomeruluskapseln, sondern nur in den Harnkanälchen.

2. Gleichzeitige Einspritzung von den drei genannten Substanzen hat örtlich getrennte Ausscheidung in den gewundenen Harnkanälchen zur Folge. Erst weiter unten in den Schleifen und Schaltstücken und in den geraden Kanälchen sind die Stoffe stets gemischt.

3. Nach gleichzeitiger Injektion von Eiweiss oder Hämoglobin mit Karmin finden sich jene in den Glomeruluskapseln, das Karmin stets in den gewundenen Kanälchen vor.

Zu den gleichen Resultaten kam auch Schlecht.

R. Höber und A. Königsberg haben eine Reihe weiterer Farbstoffe zum Studium der Nierensekretion benutzt, und zwar die vitalen Farbstoffe: Toluidinblau, Methylenblau, Neutralrot und Bismarckbraun; ferner als Vertreter der nicht vitalen Farbstoffe das Kongorot, Anilin-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

blau, Scharlachrot, Ponceaublau, Indulin, Nigrosin, Bordeauxrot, Indigkarmin, Benzoazurin, Benzopurpurin und indigschwefelsaures Natrium. In allen Versuchen fanden sie die Farbstoffe lediglich in den Epithelien der Harnkanälchen; die Glomeruluskapseln waren stets frei von Farbstoff, selbst wenn die Gefässschlingen solchen enthielten.

Mit grosser Sorgfalt und Gründlichkeit hat unlängst Tatzno Suzuki unter Aschoffs Leitung die Farbstoffausscheidung in der Niere einer erneuten Untersuchung unterzogen. Das methodisch wichtigste Ergebnis dieser Untersuchungen besteht darin, dass vieles, was die früheren Autoren auf eine Ausscheidung des Farbstoffes durch die Nierenepithelien bezogen hatten, in Wirklichkeit nur Ausdruck einer Speicherung des Farbstoffes in den Zellen ist.

Suzuki fasst seine Ergebnisse selbst in folgenden Sätzen zusammen:

1. Die Ausscheidung der Farbstoffe mit dem Harn erfolgt, ehe eine irgendwie nennenswerte Färbung der granulären Strukturen in den Hauptstücken festzustellen ist.

2. Während dieser frühzeitigen Ausscheidungsperiode lassen sich in den fixierten Organen reichliche feingranulierte Karminzylinder in den Nieren nachweisen.

3. Die Bildung dieser Zylinder erfolgt so gut wie ausschliesslich in den sogen. Resorptionsabschnitten der Kanälchensysteme.

4. Die Bildung dieser granulierten Massen ist nicht auf eine sekretorische Ausscheidung karmingefärbter echter Granula seitens der Epithelien der Hauptstücke zurückzuführen, da hier, wenn überhaupt, nur bei stärkerer Karminzufuhr Abscheidung des Karmins in körnig-fester Form beobachtet wird, während die eigentlichen Zellgranula ganz schwach oder garnicht gefärbt sind.

5. Bei der Abscheidung korpuskulären Karmins handelt es sich um Niederschlagsbildungen in den Grenzgebieten des Bürstensaumes, die sich an einem sonst in gelöster Form ausgeschiedenen Farbstoff vollziehen.

6. Auch die Ausscheidung des gelösten Farbstoffes findet nur zum Teil in den Epithelien der Hauptstücke statt, da sie sonst zur Zeit der Zylinderbildung schon stärkere Granulafärbung aufweisen müssten. Vielmehr ist eine weitere Quelle der Ausscheidung in den Glomerulis zu suchen, deren Kapselraum bei allzu starker Karminzufuhr und bei zunehmender Verstopfung der distalen Kanälchenabschnitte ebenfalls Karminniederschläge aufweisen kann.

7. Nach diesen Versuchen muss das Nierensystem in drei Abschnitte zerlegt werden, in den Glomerulusfilterapparat, durch welchen die Ausscheidung der Harnflüssigkeit und des in ihr gelösten Farbstoffes erfolgt, in den sekretorischen Kanälchenabschnitt, durch welchen gleichfalls eine Ausscheidung gelösten Farbstoffes vor sich geht, und den Resorptionsabschnitt, in welchem keine Ausscheidung des Farbstoffes seitens der Epithelien mehr beobachtet werden kann, in welchem vielmehr eine auf Eindickung zurückzuführende hyalin-körnige Zylinderbildung sichtbar wird.

8. Von der Ausscheidung des gelösten Farbstoffes, die sich relativ schnell vollzieht, ist die allmählich erfolgende Speicherung des Farbstoffes in den echten Granulis scharf zu trennen. Die karminspeichernden Granula haben mit der Sekretion des Farbstoffes nichts zu tun.

Eine sehr ingeniöse physiologische Methode zur Untersuchung der Nierenfunktion wandte Moritz Nussbaum an. Er machte an der lebenden Kaltblütlerniere die Beobachtung, dass die Glomeruli von der Nierenarterie, die Harnkanälchen von der Nierenpfortader gespeist werden.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Diese Feststellung gab ihm die Möglichkeit, durch Unterbindung eines dieser beiden Zirkulationssysteme die Glomeruli oder die Harnkanälchen von der Blutversorgung abzuschneiden. Nach Unterbindung der Nierenarterie sistierte die Wasserausscheidung, während intravenös injiziertes indigschwefelsaures Natrium oder Harnstoff durch die Harnkanälchen sezerniert wurde. Dabei zeigte es sich, dass ein gewisser Teil des Wassers von den sezernierten Salzen mitgeführt wurde, und dass z. B. der Harnstoff mehr Wasser mit sich führt als das indigschwefelsaure Natrium. Die Glomeruli haben demgegenüber die Funktion, unabhängig von der sekretorischen Tätigkeit der Harnkanälchen, die Wassermenge des Blutes konstant zu erhalten; ausserdem wird aber auch der Zucker und das Eiweiss durch die Glomeruli ausgeschieden.

Leider erfuhren diese überaus wichtigen Feststellungen Nussbaums eine gewisse Beeinträchtigung dadurch, dass Adami Anastomosen zwischen den beiden genannten Gefässsystemen nachwies, so dass auch nach Unterbindung der Nierenarterie noch eine geringe Blutversorgung der Glomeruli durch die Anastomosen von der Nierenpfortader aus erfolgen kann.

Gurwitsch unterband bei Kaltblütlern die Nierenpfortader und fand nach Ausschaltung der gesamten Harnkanälchen, dass die Hauptausscheidung der Salze und Farbstoffe zweifellos durch die Harnkanälchen erfolgt, dass sie aber auch bei stärkerer Anhäufung im Blute „durch die Glomeruli in einer bestimmten Konzentration durchfiltriert werden, die dem Prozentgehalte des Blutes an ihnen mehr oder weniger gleichkommt".

Ich selbst möchte an dieser Stelle betonen, dass die grundlegenden Ergebnisse der Nussbaumschen Versuche trotz der geringen Einschränkungen Adamis doch für vollkommen gesichert und den Tatsachen entsprechend gelten müssen.

Die Ergebnisse aller dieser Untersuchungen, den Mechanismus der Nierenfunktion durch das Studium der Farbstoffausscheidung aufzuklären, sind demnach noch recht wenig eindeutig. Denn die früheren Arbeiten haben den Unterschied zwischen Ausscheidung und Speicherung des Farbstoffs nicht berücksichtigt, und Suzuki, der zwar die Ausscheidung des Farbstoffs durch die Harnkanälchen gleichfalls bestätigt hat, hält im Gegensatz zu Heidenhain und der Mehrzahl der gesamten Nachuntersucher eine Ausscheidung des Farbstoffs durch die Glomeruli für wahrscheinlich. Einen zwingenden Beweis hierfür kann ich jedoch in seinen Versuchen nicht sehen, da der Befund von Farbstoffkörnchen im Kapselraum der Glomeruli „bei starker Karminzufuhr und bei zunehmender Verstopfung der distalen Kanälchenabschnitte" für eine Sekretion des Farbstoffs durch die Gefässschlingen der Glomeruli unter physiologischen Verhältnisse nicht beweisend ist. Sicher ist daher nur die Farbstoffausscheidung durch die Harnkanälchen, unentschieden dagegen die durch die Glomeruli.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

II. Die Ausscheidung von histochemisch nachweisbaren Salzen durch die Niere.

Schon vor Heidenhain hat H. Quincke im Jahre 1868 die Ausscheidung von Eisensalzen (zitronensaures, weinsaures und apfelsaures Eisen) durch die Niere mit Hilfe histochemischer Methoden (Schwefelammonium- und Berlinerblau-Reaktion) untersucht; er fand das Eisen lediglich in den Harnkanälchen und ihren Epithelien. Auf seine Anregung hat Glaevecke 1883 diese Versuche wieder aufgenommen und bestätigt. „Die Epithelien der gewundenen Harnkanälchen nehmen das Eisen aus der sie umgebenden Lymphe und sammeln es in ihrem Innern zunächst an. Sie scheiden dann das gesammelte Eisen wieder aus".

In neuerer Zeit haben Biberfeld und Basler die Ausscheidung des Ferrozyans durch die Niere studiert. Biberfeld fand das Ferrozyan, das er mit Hilfe von Eisenchlorid als Berlinerblau nachwies, niemals im Kapselraum der Glomeruli, sondern nur in den gewundenen Harnkanälchen, und zwar sowohl in der Wand als auch an andern Stellen innerhalb der Epithelzellen und im Lumen der Harnkanälchen. Auch Basler fand die Glomeruli meist ungefärbt. Die Harnkanälchen dagegen waren durch eine blaue Linie konturiert. Jedoch fand er das Ferrozyan niemals in den Zellen selbst oder im Lumen der Kanälchen, so dass er den Schluss ziehen musste, dass der Farbstoff nicht da niedergeschlagen wird, wo er sich während des Lebens befindet. Darum hält Basler auch den Schluss von Biberfeld, dass die gewundenen Kanälchen den Ort der Ferrozyanausscheidung darstellen, für verfrüht.

Waschetkow dagegen konnte bei seinen Versuchen, in denen er grosse Mengen (10—31 g) Ferrozyan bei Hündinnen injizierte, das Salz auch im Plasma der Epithelzellen nachweisen; er hält also das spezifische Nierenepithel für den Ort der Ausscheidung.

Ich selbst habe 1912 auf Anregung von Herrn Prof. Bunge in Bonn als damaliger Assistent der chirurgischen Abteilung des Friedrich Wilhelm-Stiftes die Ausscheidung des Ferrozyannatriums in zahlreichen Versuchen histochemisch geprüft. Auf die Einzelheiten dieser Versuche brauche ich hier nicht einzugehen, da ich über dieselben in einer grösseren Arbeit gemeinschaftlich mit Herrn Prof. Bunge anderen Ortes ausführlicher berichten werde. Hier sei nur soviel gesagt, dass selbst bei Injektion ganz enormer Mengen des Salzes dieses niemals in den Glomerulis, sondern ausschliesslich in den gewundenen Harnkanälchen nachweisbar ist, welche das Salz der umgebenden Lymphe aufnehmen, in den Zellen konzentrieren und in das Lumen ausscheiden.

Wir dürfen es demnach wohl als bewiesen ansehen, dass die histochemisch nachweisbaren körperfremden Salze, wie die Eisensalze und die Ferrozyansalze, lediglich in den Harnkanälchen ausgeschieden werden.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

III. Eigene Untersuchungen über die Ausscheidung der normalen Harnbestandteile in den Nieren.

In den vorangegangenen Abschnitten haben wir gesehen, dass der Mechanismus der Farbstoffausscheidung noch nicht absolut geklärt ist, dass dagegen die körperfremden Eisensalze lediglich durch die Harnkanälchen abgesondert werden. So wichtig dieses letztere Ergebnis ist, beweist es doch nichts für den Mechanismus der Absonderung der normalen, körpereigenen Harnbestandteile. Angeregt durch die Ergebnisse meiner eben angeführten Untersuchungen über die Ausscheidung des Ferrozyans, habe ich daher bereits vor zwei Jahren unter Leitung von Herrn Prof. Bunge versucht, die Ausscheidung des Kochsalzes in den Nieren nachzuweisen. Diese Versuche scheiterten jedoch an gewissen technischen Schwierigkeiten und wurden daher von mir seinerzeit aufgegeben. Erst im Juli 1913 habe ich die Versuche im Laboratorium der 2. medizinischen Klinik der Kgl. Charité zu Berlin von neuem aufgenommen, die Ausscheidung der normalen Harnbestandteile in den Nieren mit Hilfe von histochemischen Methoden, die ich zu diesem Zweck ausarbeitete, zu untersuchen und die Frage nach dem Orte ihrer Ausscheidung in der Niere endgültig zu klären. Ueber das Ergebnis dieser Versuche habe ich zuerst auf dem 31. Kongress für innere Medizin in Wiesbaden und kurz danach auf Einladung des ärztlichen Vereins in Hamburg (vgl. Münchener med. Wochenschr., 1914, Nr. 28) kurz berichtet und daselbst auch die Originalpräparate demonstriert.

a) Die Ausscheidung des Kochsalzes.

Der histochemische Nachweis des Kochsalzes gelingt mit folgender Methode:

$^1/_2$ bis 1 mm dünne Scheiben der frisch exstirpierten Niere werden sogleich in eine 1- bis 3proz. Silbernitratlösung eingelegt und im Dunkeln 12 bis 24 Stunden aufbewahrt. Ist die Silbernitratlösung neutral, so fallen hierbei sowohl die Chloride als auch die Phosphate als unlösliche Silbersalze aus. Will man die Chloride allein ohne die Phosphate erhalten, so säuert man die Silbernitratlösung mit Salpetersäure an (auf etwa 1 pCt. Salpetersäuregehalt). In dieser sauren Lösung bleiben die Phosphate gelöst, und nur die Chloride fallen als Chlorsilber aus. Hierauf wässert man die Stücke in destilliertem Wasser, das man wiederholt wechseln muss, mehrere Stunden, wonach man dieselben dem Lichte aussetzt. Man bringt sie darauf in einen photographischen Entwickler von der Zusammensetzung:

Hydrochinon	2,0 ccm
Natriumsulfit	0,5 „
Aqua dest.	100,0 „
40 proz. Formol	5,0 „

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In dieser Lösung bleiben die Schnitte 10 bis 20 Stunden liegen, wodurch der Chlorsilberniederschlag zu metallischem Silber reduziert wird. Es ist vorteilhaft, diese Reduktion im Stück vorzunehmen und dann erst die Stücke einzubetten und zu schneiden, weil bei der Einbettung der unreduzierten Stücke ein grosser Teil des Chlorsilbers ausgeschwemmt wird. Es ist gleichgültig, ob man die frisch exstirpierten Nierenstücke in die Silbernitratlösung einlegt oder ob man die Niere von der Arterie aus vorher mit Silbernitratlösung durchspült. Nachdem die Stücke in Paraffin oder Celloidin eingebettet und geschnitten worden sind, färbt man die Schnitte mit einer Kernfarbe nach. Die schönsten Bilder gibt eine Gegenfärbung mit Alaunkarmin; doch eignen sich auch andere Kernfarben zur Gegenfärbung, sofern sie nicht die Silberniederschläge angreifen.

Ueber die einzelnen Versuche sei im Folgenden kurz berichtet:

Kaninchen 1. 5 ccm 10 proz. Kochsalzlösung intravenös. Niere exstirpiert und histochemisch untersucht. Die Glomeruli sind frei von Kochsalz, die gewundenen Harnkanälchen und die breiten Anfangsteile [Uebergangsteile[1])] der geraden Harnkanälchen dagegen sind mit Kochsalz stark angefüllt. Das Kochsalz findet sich in allen Teilen der Epithelzellen; es scheint in diesen Zellen eine starke Anreicherung des aus den Lymphdrüsen resorbierten Kochsalzes stattzufinden. In den Blut- und Lymphbahnen findet sich nur wenig Kochsalz. Die aufsteigenden Abschnitte der Henleschen Schleifen und die Sammelröhren sind frei von Kochsalz.

Kaninchen 2. Nach gewöhnlicher Fütterung (Rüben und Kohl) wird die Niere exstirpiert, ohne dass vorher eine Kochsalzzulage gegeben worden war. Die histochemische Untersuchung zeigte nur wenig Kochsalz in den Epithelzellen der gewundenen Harnkanälchen und den breiten Anfangsteilen (Uebergangsteilen) der geraden. Glomeruli und Sammelröhren frei von Kochsalz.

Kaninchen 4. 7,5 ccm 20proz. Kochsalzlösung = 1,5 g Kochsalz intravenös. Die linke Niere wird nach 35 Minuten exstirpiert und in 2proz. Silbernitrat eingelegt. Bei der histochemischen Untersuchung findet sich ein ausserordentlich starker Kochsalzgehalt der Harnkanälchen; die Zellen der gewundenen und die der breiten Anfangsteile der geraden Harnkanälchen sind geradezu vollgepfropft mit histochemischen Silberniederschlägen. Trotz der enormen Anforderung, die durch die Injektion einer so grossen, die Grenze des Normalen weit überschreitenden Kochsalzmenge in die Blutbahn an die Niere gestellt wurde, waren es auch in diesem Falle lediglich die Harnkanälchen, die die Ausscheidung dieser Kochsalzmenge bewerkstelligten, während die Glomeruli selbst bei dieser Mehrbelastung der Niere nichts als Wasser (natürlich in physiologischer Lösung) absonderten.

Meerschweinchen 1. Nach gewöhnlicher Fütterung entblutet, die Nierenstückchen in Silbernitratlösung eingelegt. Kochsalz wurde nur in den gewundenen und den Uebergangsteilen der geraden Harnkanälchen gefunden; Glomeruli und distale Teile der Ausführungsgänge frei von Kochsalz.

Kaninchen 5. Erhält 30 ccm 10 proz. Kochsalzlösung durch die Magensonde in den Magen eingefüllt. Die linke Niere wurde nach einer halben, die rechte nach $1\,^1/_2$ Stunden exstirpiert und in Silbernitratlösung eingelegt. Beide Nieren zeigen einen

1) Diese Uebergangsteile werden von vielen Autoren noch zu den gewundenen Kanälchen (Hauptstücken nach Aschoff) gerechnet und gehören auch funktionell zu ihnen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ziemlich starken Kochsalzgehalt der gewundenen und der Uebergangsteile der geraden Harnkanälchen bei Freisein der Glomeruli und der anderen Nierenabschnitte.

Kaninchen 6. Eben gestorbenes Kaninchen (infolge Darmperforation bei Temperaturmessung), Niere unmittelbar nach dem Tode exstirpiert und in neutrale Silbernitratlösung gelegt; Chloride und Phosphate finden sich in gleichen Mengen wie bei Kaninchen 2 in den Harnkanälchen; die übrigen Nierenabschnitte frei.

Kaninchen 7. Nach zweitägigem Hungern und reichlicher Wasserzufuhr wird eine Niere exstirpiert und histochemisch untersucht. Es finden sich nur hier und da ganz vereinzelte Silberkörnchen in den Harnkanälchen, während die meisten Teile der Niere keine histochemische Reaktion geben. Nach intravenöser Injektion von 5 ccm einer 10proz. Kochsalzlösung wird die andere Niere exstirpiert und ebenfalls untersucht. Sie zeigt einen ziemlich starken Kochsalzgehalt in den Harnkanälchen, während die Glomeruli und die distalen Nierenabschnitte frei sind.

Dieser Versuch lehrt, dass die Niederschläge in den Zellen der Harnkanälchen in der Tat die Gegenwart von Kochsalz anzeigen und nicht unspezifische Metallniederschläge sind. Bei dem geringen Kochsalzgehalt, wie ihn die Niere des hungernden und reichlich mit Flüssigkeit durchspülten Tieres aufwies (das spezifische Gewicht des Urins betrug nur etwa 1002 bis 1003), war auch auf histochemischem Wege kein Kochsalz nachweisbar. Unmittelbar nach der Injektion von Kochsalz dagegen zeigte sich parallel mit dem Erscheinen des Kochsalzes im Urin auch ein auf histochemischem Wege nachweisbarer Kochsalzgehalt in den Zellen der Harnkanälchen.

Kaninchen 8. Erhält 10 ccm einer 10 proz. Kochsalzlösung intravenös. Exstirpation der linken Niere nach 10 Minuten. Die Harnkanälchen zeigen einen starken Kochsalzgehalt; die Glomeruli und die Zellen der absteigenden Schenkel der Henleschen Schleifen und der Sammelröhren sind frei von Kochsalz. Dem Tier wird reichlich Wasser zugeführt, und nach 10 Stunden, nachdem das zugeführte Kochsalz ausgeschieden ist, wird die andere Niere exstirpiert und gleichfalls histochemisch untersucht. Entsprechend dem überaus geringen Kochsalzgehalt des zuletzt entleerten Urins finden sich auch bei der histochemischen Untersuchung der Niere nur äusserst minimale Spuren von Kochsalz in den Harnkanälchen.

Dieser Versuch zeigt, dass die histochemischen Niederschläge auf einer Ausscheidung des Salzes durch die Zellen der Harnkanälchen beruhen und nicht etwa durch eine Resorption desselben bedingt sind; denn man findet sie nur im Stadium der Ausscheidung; nach beendigter Ausscheidung dagegen gibt die histochemische Untersuchung ein negatives Resultat. Dieser Befund ist um so wichtiger, als bekanntlich die Untersuchung der Farbstoffausscheidung gelehrt hat, dass auch nach Beendigung der Farbstoffausscheidung im Urin sich immer noch Farbstoffniederschläge in den Nierenzellen finden, welche somit auf einer Speicherung des Farbstoffs beruhen und erst nach einer viel längeren Zeit allmählich ausgeschieden werden. Bei den Salzen dagegen, sowohl bei den körpereigenen wie bei den körperfremden, habe ich eine solche Resorption oder Aufspeicherung niemals finden können. Schliesslich ist es ja auch nicht Aufgabe der Niere, die Salze zu resorbieren oder aufzuspeichern, sondern sie auszuscheiden.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Kaninchen 9 und 10. Normale Kaninchen. Gewöhnliche Fütterung mit etwas Salzzulage. Die histochemische Untersuchung ergibt denselben Befund wie bei Kaninchen 2, nur etwas stärkere Anhäufung von Salz in den Zellen der Harnkanälchen.

Kaninchen 11. Injektion von 10 ccm einer 10proz. Kochsalzlösung. Exstirpation der linken Niere unmittelbar nach Beendigung der Injektion. Das Kochsalz findet sich in mässigen Mengen in den Zellen der Harnkanälchen. Nach 30 Minuten Exstirpation der rechten Niere. Entsprechend der sehr viel stärkeren Konzentration des Kochsalzes im Urin findet sich auch in den Zellen der Harnkanälchen ein bedeutend stärkerer Kochsalzgehalt. Glomeruli und Zellen der aufsteigenden Schenkel und der Sammelröhren frei.

Kaninchen 12. Injektion von 10 ccm einer 10proz. Kochsalzlösung mit 1proz. Diuretingehalt. Exstirpation der linken Niere nach 30 Minuten. Starker Kochsalzgehalt der Harnkanälchen, reichliche Flüssigkeitszufuhr (intravenöse Injektion von 30 ccm Wasser); darauf einsetzende starke Verdünnung des Urins mit Sinken des spezifischen Gewichts von 1020 auf 1004. Auf der Höhe dieser Harnflut wird die andere Niere exstirpiert und histochemisch untersucht. Sie zeigt entsprechend der geringen Salzkonzentration im Urin keinen histochemisch deutlich nachweisbaren Kochsalzgehalt in den Harnkanälchen.

Meerschweinchen 2 und 3. Normale Fütterung mit etwas Salzzulage. Die histochemische Untersuchung der Niere ergibt die gleichen Verhältnisse wie bei Meerschweinchen 1.

Meerschweinchen 4. Subkutane Injektion von 3 ccm einer 5proz. Kochsalzlösung. Kochsalz nach einer Stunde in den Harnkanälchen in etwas stärkerem Grade nachweisbar als bei den vorigen Tieren.

Meerschweinchen 5. 1 ccm einer 10proz. Kochsalzlösung intravenös. Exstirpation beider Nieren nach 30 Minuten. Ausserordentlich starker Kochsalzgehalt in den Zellen der gewundenen Harnkanälchen und den Anfangsteilen der geraden. Die Zellen aller übrigen Nierenteile enthalten kein Kochsalz.

In allen diesen Fällen fand sich demnach das Kochsalz nur in den gewundenen Harnkanälchen und in den breiten Uebergangsteilen der geraden, die noch zu den Hauptstücken gehören, in den Zellen der übrigen Nierenabschnitte dagegen nicht. Natürlich findet man auch in diesen Zellen hin und wieder kleine Silberkörnchen, und es ist ja auch einleuchtend, dass eine solche minimalste histochemische Reaktion auch in diesen Zellen stattfinden muss, da sie ja alle Kochsalz in physiologischer Lösung enthalten. Es ist nun ein Merkmal aller histochemischen Reaktionen, dass sie erst von einer stärkeren Konzentration der Salze an deutliche positive Reaktionen geben. So erhält man bei einem geringen Kochsalzgehalt des Harns, der mit Silbernitrat noch einen deutlichen Niederschlag gibt, in den Nieren keine histochemische Reaktion. Besonders deutlich tritt das bei Verwendung körperfremder Salze (z. B. des Ferrozyans) hervor. Injiziert man einem Kaninchen $^1/_2$—1 ccm einer 4proz. Ferrozyanlösung, so kann man das Ferrozyan schon nach 10 Minuten mühelos im Urin nachweisen und hier eine deutliche Berlinerblaureaktion erhalten; in der Niere dagegen kann man auf histochemischem Wege die Ferrozyanausscheidung bei dieser Konzentration überhaupt nicht nachweisen, sondern benötigt hierzu erst

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

einer grösseren Ferrozyanmenge, etwa 5—10 ccm einer 10proz. Ferrozyanlösung. Meine oben erwähnten ersten Versuche in Bonn, das Kochsalz nachzuweisen, sind zu einem grossen Teile daran gescheitert, dass die Kaninchen infolge der Rübenfütterung einen sehr verdünnten Urin entleerten und demgemäss nicht genügend Salze in den Nierenzellen enthielten, als dass ein histochemischer Nachweis möglich gewesen wäre. Erst nach der Injektion der grösseren eben genannten Salzmengen gelang der histochemische Nachweis des Salzes in den Zellen der Harnkanälchen.

Bei grösseren Schnitten sieht man namentlich bei Injektion grösserer Mengen von Kochsalz stets, dass einzelne Nierenabschnitte mehr Salz enthalten als andere. Es ist naheliegend, zunächst anzunehmen, dass diese Unterschiede z. T. auf einer verschiedenen Imprägnation mit den histochemischen Reagentien beruhen; da sie sich jedoch so konstant finden und immer verschiedene Abschnitte der Niere betreffen, halte ich es doch für wahrscheinlich, dass die verschiedenen Teile der Niere zur gleichen Zeit nicht gleich stark sezernieren, so dass man gleichzeitig gewisse Teile der Harnkanälchen mit starkem Kochsalzgehalt antrifft, während andere weniger Salz ausscheiden. Auch aus anderen Beobachtungen hat man ja diesen Schluss auf eine verschieden starke Tätigkeit der einzelnen Nierenabschnitte gezogen, und wenn meine Präparate hierfür auch keinen absolut sicheren Beweis bringen, so sprechen sie doch zu gunsten dieser Annahme.

b) Die Ausscheidung des Harnstoffs.

Der histochemische Nachweis des Harnstoffs gelingt dadurch, dass man den Harnstoff als Quecksilbersalz fällt und das Quecksilber durch Schwefelwasserstoff in schwarzbraunes Quecksilbersulfid überführt. Im einzelnen verfährt man folgendermassen: Man bringt ganz dünne, höchstens $^1/_2$—1 mm dicke Nierenstückchen in eine $^1/_{10}$—$^1/_2$ gesättigte Lösung von Merkurinitrat in 1proz. Salpetersäure. Die Schnitte müssen so dünn sein, weil das schwere Quecksilbersalz nur sehr langsam in sie eindringt. Bei Verwendung konzentrierter Lösungen werden die Schnitte sehr leicht brüchig; daher empfiehlt es sich, in jedem Falle verschiedene Stücke in verschieden stark konzentrierte Lösungen einzulegen, um sicher zu sein, nicht allzu brüchige Präparate mit guter Harnstoffreaktion zu erhalten. Man lässt die Nierenstücke einen Tag in der Quecksilbernitratlösung, wäscht dann das Salz mit destilliertem Wasser mehrere Stunden lang unter häufigem Wechseln aus und bettet die Nierenstücke über Alkohol und Xylol in Paraffin ein. Erst im Schnitt macht man die Harnstoffquecksilberverbindung durch Behandeln mit Schwefelwasserstoffwasser sichtbar. Wenn man diese Behandlung bereits im Stück vornimmt, bekommt man leicht grobe Niederschläge von Quecksilbersulfid in scholliger Anordnung, während bei der Behandlung im Schnitt der Quecksilber-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

harnstoff in feinkörniger Form als braunschwarzes Sulfid in den Nieren sichtbar wird. Zur Gegenfärbung verwendet man am besten Hämotoxylin.

Kaninchen 13 erhält 7,5 ccm einer 20proz. Harnstofflösung = 1,5 g. Exstirpation der linken Niere nach 25 Minuten. Die Zellen der gewundenen Harnkanälchen und die Anfangsteile der Uebergangsteile der geraden enthalten grosse Mengen der Harnstoffverbindung. Die Zellen und namentlich die Kerne der Glomeruli und der übrigen Nierenabschnitte geben auch eine leichte Graufärbung, da sie ja auch eine gewisse Menge von Harnstoff physiologischerweise enthalten. Diese geringe Reaktion steht jedoch in gar keinem Verhältnis zu dem ausserordentlich starken Niederschlag in den Zellen des sezernierenden Epithels.

Nach Injektion von 30 ccm Wasser und 1 ccm 1proz. Diuretinlösung setzt eine mächtige Harnflut ein; das spezifische Gewicht des Urins sinkt von 1022 auf 1005. Entsprechend der sehr geringen Harnstoffmenge in diesem polyurischen Harn zeigt auch die auf der Höhe der Harnflut exstirpierte rechte Niere nur die oben beschriebene physiologische Harnstoffreaktion (leichte Graufärbung) in allen Teilen der Niere gleichmässig. Es ist sogar möglich, dass diese Reaktion weniger auf dem Harnstoffgehalt der Zellen als auf ihrem Eiweissgehalt beruht, da ja das Quecksilberoxydnitrat auch Eiweiss fällt. Von der spezifischen histochemischen Harnstoffreaktion, wie man sie nach der Injektion grösserer Harnstoffmengen findet, ist sie jedoch ohne weiteres zu unterscheiden.

Kaninchen 14. 5 ccm einer 20proz. Harnstofflösung in den Magen eingebracht. Nach $^3/_4$ Stunden wird die linke Niere exstirpiert. Es zeigt sich ein mässig starker Harnstoffgehalt in den gewundenen Harnkanälchen und in den Anfangsteilen der geraden. Nach einigen Tagen wird nach gewöhnlicher Fütterung (Kohl) die andere Niere exstirpiert. Auch in ihr lässt sich histochemisch Harnstoff in mässiger Menge in den Harnkanälchen nachweisen.

Meerschweinchen 6—10. Nach gewöhnlicher Fütterung mit Brot, Kohl usw. werden diesen Meerschweinchen, die zur Komplementabnahme für andere Versuche getötet werden mussten, unmittelbar nach dem Tode die Nieren exstirpiert und histochemisch untersucht. Auch hier wurde das gleiche Ergebnis erhalten wie bei den Kaninchen: Mässig starker Harnstoffgehalt der gewundenen Harnkanälchen (der Hauptstücke), Freisein der übrigen Nierenabschnitte.

Meerschweinchen 11 erhält 1 ccm einer 20proz. Harnstofflösung intravenös. Der Harnstoffgehalt der Harnkanälchen ist in diesem Falle ein ausserordentlich grosser entsprechend der starken Konzentration im Urin.

Meerschweinchen 12 erhält 2 ccm einer 20proz. Harnstofflösung intraperitoneal. Auch hier zeigt sich entsprechend der die Norm überschreitenden Harnstoffkonzentration im Urin ein starker Harnstoffgehalt des sezernierenden Nierenepithels.

Kaninchen 15—18. Normale Tiere bei gewöhnlicher Fütterung, die zu andern Zwecken getötet werden mussten. Die unmittelbar nach dem Tode exstirpierten Nieren zeigten das gleiche Verhalten, wie es oben bei den Meerschweinchen beschrieben wurde.

Kaninchen 19 erhält 5 g Harnstoff durch den Magenschlauch per os. Nach einer Stunde wird die linke Niere exstirpiert. Sie zeigt entsprechend der starken Harnstoffkonzentration im Urin einen ziemlich starken Harnstoffgehalt in den gewundenen Harnkanälchen und den Anfangsteilen der geraden. Die am folgenden Tage nach reichlicher Flüssigkeitszufuhr exstirpierte rechte Niere zeigt keine deutlich nachweisbare auf Harnstoff zu beziehende histochemische Reaktion.

Kaninchen 20—22. Injektion von 5 ccm einer 10proz. Harnstofflösung intravenös. Ziemlich starker Harnstoffgehalt des sezernierenden Nierenepithels bei Freisein der übrigen Nierenabschnitte.

Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Diese Versuche zeigen also übereinstimmend, dass die Sekretion des Harnstoffs dem gleichen Ausscheidungsmechanismus unterliegt wie die des Kochsalzes. Die Glomeruli sondern natürlich mit dem Wasser auch gewisse kleine Mengen von Harnstoff ab, wie sie der physiologischen Konzentration dieses Stoffes im Blutserum entsprechen. Diese kleinen Mengen entziehen sich aber aus dem schon oben angeführten Grunde dem histochemischen Nachweis, und sie steigen auch bei einer starken Mehrbelastung der Niere nach Injektion sehr grosser Harnstoffmengen nicht an. Die eigentliche Ausscheidung des Harnstoffs besorgen die Zellen des spezifischen sezernierenden Nierenepithels, d. h. die gewundenen Harnkanälchen und die Uebergangsteile der geraden. In ihnen findet man eine starke Anreicherung des Harnstoffs, der dann in das Lumen der Kanälchen übergeführt wird.

c) Die Ausscheidung der Phosphate.

Die Ausscheidung der Phosphate kann man auf zweierlei Weise histochemisch sichtbar machen: erstens indem man sie zusammen mit den Chloriden durch neutrale Silbernitratlösung fällt, und zweitens, wenn man sie allein erhalten will, indem man sie mit Urannitrat oder Uranazetat fällt, und durch Behandeln mit salzsaurer Ferrozyanlösung in Uraniferrozyanat überführt. Auf die erste Methode brauche ich nicht nochmals einzugehen, da sie bei dem Abschnitt über das Kochsalz schon beschrieben worden ist. Bei der zweiten Methode bringt man dünne Nierenschnitte in 0,1—0,5 proz. Urannitratlösung. Stärkere Urannitratlösungen haben ebenso wie stärkere Quecksilbernitratlösungen, wohl im Zusammenhang mit ihrer eiweissfällenden Kraft, die Eigenschaft, die Schnitte ausserordentlich brüchig zu machen und auseinanderzureissen. Auch für die Darstellung der Phosphate empfiehlt es sich, verschiedene Nierenstücke in verschieden stark konzentrierte Urannitratlösung einzulegen, um sicher zu gehen gute Präparate zu gewinnen. Nach 12 bis 24stündigem Verweilen in der Lösung wäscht man das überschüssige Urannitrat mit häufig gewechseltem destillierten Wasser sehr gründlich mehrere Stunden lang aus. Um den Niederschlag von weissgelbem Uraniphosphat sichtbar zu machen, behandelt man die Stücke oder die Paraffinschnitte mit einer frisch bereiteten Lösung von 1proz. Ferrozyannatrium in 1proz. Salzsäure. Es verwandelt sich dann das Uraniphosphat in rotbraunes Uraniferrozyannatrium. Zur Gegenfärbung verwendet man am besten Hämatoxylin.

Kaninchen 23. Normales Tier bei gewöhnlicher Fütterung. Exstirpation der linken Niere. Ein Teil derselben wird mit Silbernitrat, ein anderer mit Urannitrat behandelt. Beide Methoden zeigen übereinstimmend einen sehr geringen Phosphatgehalt in den gewundenen Harnkanälchen. Am folgenden Tage werden 5 ccm einer 20proz.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Lösung von Natriumphosphat intravenös injiziert und die rechte Niere nach 45 Minuten auf der Höhe der Phosphatsekretion exstirpiert. Sie zeigt mit beiden Methoden einen ausserordentlich starken Gehalt an Phosphaten in den sezernierenden Epithelzellen der Harnkanälchen.

Kaninchen 24 erhält 5 ccm einer 10proz. Lösung von Natriumphosphat intravenös. Die nach einer halben Stunde exstirpierte linke Niere zeigt starken Phosphatgehalt der gewundenen Harnkanälchen und der Hauptstücke. Am folgenden Tage wird nach reichlicher Wasserzufuhr (30 ccm intravenös) auf der Höhe der Harnflut die rechte Niere exstirpiert; sie zeigt weder mit Silber noch mit Uran einen deutlich nachweisbaren Phosphatgehalt.

Kaninchen 25. 1 g Natriumphosphat in den Magen eingeführt. Nach einer Stunde wird die linke Niere exstirpiert; sie zeigt mässig starken Phosphatgehalt in den gewundenen Harnkanälchen und den Uebergangsteilen der geraden.

Kaninchen 26. 7 ccm einer 20proz. Natriumphosphatlösung sehr langsam intravenös injiziert. Das Tier bekommt wohl einige Krämpfe, übersteht die Injektion aber gut; nach 1 Stunde Exstirpation beider Nieren. Die sezernierenden Epithelzellen der Harnkanälchen zeigen einen sehr starken Phosphatgehalt, während in den Gefässschlingen der Glomeruli und in den Kapselräumen kein Phosphat, abgesehen von den vereinzelten, auch sonst zu findenden Körnchen nachweisbar ist.

Meerschweinchen 13. 1 ccm einer 10proz. Natriumphosphatlösung subkutan. Mässig starker Phosphatgehalt der sezernierenden Zellen der Harnkanälchen mit beiden Methoden nachweisbar, bei Freisein der übrigen Nierenabschnitte.

Meerschweinchen 14. 1 ccm einer 10proz. Natriumphosphatlösung intravenös. Starker Phosphatgehalt der gleichen Zellen bei Freisein der übrigen Nierenabschnitte.

Meerschweinchen 15—17. Normale Tiere bei gewöhnlicher Fütterung. Mit Urannitrat lässt sich nur sehr wenig Phosphat in den gewundenen Harnkanälchen nachweisen. Mit neutraler Silbernitratlösung tritt infolge der gleichzeitigen Darstellung der Chloride eine etwas stärkere histochemische Reaktion auf.

Diese Versuche zeigen, dass auch die Phosphate ebenso wie das Kochsalz und der Harnstoff im wesentlichen nur durch die Epithelzellen der gewundenen Harnkanälchen und die Uebergangsteile der geraden abgesondert werden. Auch bei einer sehr starken Belastung der Niere durch Injektion grosser Phosphatmengen beteiligen sich die Glomeruli an der Sekretion dieser Salze nicht, sondern sezernieren nur die der physiologischen Konzentration der Phosphate im Blutserum entsprechenden geringen Mengen.

d) Die Ausscheidung der Harnsäure und der Purine.

Die Ausscheidung der Harnsäure ist bereits von Heidenhain studiert worden, der in der Niere von Vögeln, die bekanntlich den grössten Teil ihres Stickstoffs in Form von Harnsäure ausscheiden, Harnsäurekristalle in den Harnkanälchen nachwies, während sie den Glomerulis fehlten.

Auch Ribbert hat, wie schon im I. Abschnitt dieser Arbeit bemerkt worden ist, in seinen Versuchen über die Ausscheidung der Harnsäure, diesen Stoff nur in den Harnkanälchen, nicht aber in den Glomerulis nachweisen können.

Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Sauer und ebenso Minkowski fanden nach Injektion von Harnsäure in Piperazin gelöst in der frisch untersuchten Niere die Harnsäure nur in den Epithelzellen der gewundenen Kanälchen und im Lumen (aber nicht in den Zellen) der Markkanälchen, während die Glomeruli frei davon waren.

Den ersten Versuch einer histochemischen Darstellung der Urate machte Anten, der bei Hunden eine ammoniakalische Chlorsilberlösung in die Nierenarterie injizierte und die Körner des Silberurates nur in den Zellen der gewundenen und den breiten, aufsteigenden (?) Schenkeln der Henleschen Schleifen fand. Ich halte es für wahrscheinlich, dass Anten die breiten aufsteigenden Schleifenschenkel mit den breiten Uebergangsabschnitten der gewundenen in die geraden Harnkanälchen verwechselt hat, was bekanntlich leicht möglich ist. In den Glomerulis und den Zellen der Markkanälchen fand auch er keine Harnsäure. Durch die Methodik der Silberdurchspülung der Nierenarterie und Nachspülung von NaCl-Lösung lassen sich jedoch unspezifische Silberniederschläge nicht mit Sicherheit ausschalten.

Auf histochemischem Wege haben auch Courmont und André die Harnsäure bei Ratten, Hunden und Menschen in der Niere nachgewiesen, indem sie die Nieren in absolutem Alkohol fixierten, über Chloroform in Paraffin einbetteten und mit Silbernitrat behandelten. Die Harnsäuresilberverbindung machten sie dann durch Reduzieren mit Hydrochinon sichtbar. Sie fanden die Harnsäure nur in den gewundenen Kanälchen, niemals aber in den Glomerulis oder in den Kapselräumen. In den Zellen der gewundenen Kanälchen fanden sich feine körnige Niederschläge, die sich auch noch in den Zellen der breiten Schleifenschenkel in geringer Menge nachweisen liessen.

Diese Versuche von Courmont und André sind jedoch nicht ganz beweiskräftig, da die histochemische Reaktion erst an den eingebetteten Schnitten vorgenommen wurde und möglicherweise bei dem geringen Ammoniakgehalt der Silberlösung auch Chloride und Phosphate mit zur Darstellung gelangt sind.

Zur histochemischen Darstellung der Harnsäure und der Purine habe ich folgende Methode benutzt: Nach Injektion von Harnsäure (gelöst in Piperazin oder Lithiumkarbonat) wurde die Niere in eine 1—2 proz. ammoniakalische Silbernitratlösung für 12—24 Stunden eingelegt. Die Silbernitratlösung wurde jedes Mal frisch bereitet und tropfenweise Ammoniak so lange hinzugefügt, bis der zuerst sich bildende Niederschlag sich gerade wieder auflöste. Die ammoniakalische Silbernitratlösung fällt nur die Harnsäure und die Purine als unlösliche Silbersalze, während die Chloride und Phosphate in Lösung bleiben. Hierauf wurden die Nierenstücke mit destilliertem Wasser unter häufigem Wechseln mehrere Stunden lang ausgewaschen, bis das Waschwasser frei von Silber war, und in den gleichen Hydrochinonentwickler gebracht, den ich zur

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Darstellung der Chloride benutzt habe (Hydrochinon 2,0, Natriumsulfit 0,5, Aqua dest. 100,0, 40 proz. Formol 5 ccm). Sodann wurden die Stücke in Paraffin eingebettet, geschnitten und mit Alaunkarmin oder Safranin nachgefärbt.

Versuche, die Harnsäure in Gefrierschnitten mittels der Farbenreaktion mit Phosphorwolframsäure nach Folin nachzuweisen, führten zu keinem Ergebnis.

Kaninchen 27. Injektion von 0,5 g Harnsäure gelöst in Piperazinlösung. Exstirpation der Nieren nach 30 Minuten. Die Harnsäure findet sich in den Zellen der gewundenen Kanälchen und der Uebergangsteile, nicht dagegen in den Glomeruli und den übrigen Nierenabschnitten.

Kaninchen 28. 0,2 g Harnsäure in wässeriger Emulsion (20 ccm Wasser) intravenös. Nieren nach 5 Minuten exstirpiert, zeigen geringe Harnsäuremengen in den Harnkanälchen.

Kaninchen 29. 1 g Harnsäure in 20 ccm Lithiumkarbonat gelöst intravenös. Nach 20 Minuten Exstirpation der linken Niere. Harnsäure findet sich in grossen Mengen in den Zellen der gewundenen Harnkanälchen und den Uebergangsteilen der geraden. Trotz der grossen injizierten Menge sind die Glomeruli vollkommen frei von Harnsäure.

Kaninchen 30. 0,2 g Xanthin intravenös. Linke Niere nach 20 Minuten exstirpiert. Der Purinkörper findet sich an den gleichen Stellen wie die Harnsäure bei Kaninchen 28. Am folgenden Tage Exstirpation der rechten Niere bei reichlicher Diurese. Weder Harnsäure noch Purine histochemisch in der Niere nachweisbar.

Kaninchen 31. 0,5 g Harnsäure in Lithiumkarbonat gelöst intravenös. Exstirpation der linken Niere nach 30 Minuten. Die Harnsäure findet sich nur in den sezernierenden Zellen der Harnkanälchen.

Kaninchen 32 und 23. Normale Tiere, die zu anderen Zwecken getötet werden mussten, bei gewöhnlicher Fütterung. Exstirpation der Nieren unmittelbar nach dem Tode. In den Zellen der Harnkanälchen finden sich ganz vereinzelte feine Silberniederschläge, während die Glomeruli und die übrigen Nierenabschnitte davon frei sind.

Meerschweinchen 18 und 19. Normale Tiere, die zu anderen Zwecken getötet werden mussten, bei gewöhnlicher Fütterung. In den Nieren finden sich nur in den Zellen der Harnkanälchen sehr geringe Spuren eines Silberniederschlages.

Meerschweinchen 20. 0,1 g Harnsäure in Piperazinlösung intravenös. Die Harnsäure findet sich in beträchtlicher Menge in den Zellen der gewundenen Harnkanälchen und der absteigenden Schenkel der geraden. Die Glomeruli sind frei.

Ausserdem wurden noch einige frische Nieren von Hühnern untersucht, die eine deutliche histochemische Harnsäurereaktion hauptsächlich in den Zellen der gewundenen Harnkanälchen und etwas weniger stark in den Uebergangsteilen der graden gab. Die Glomeruli und die distalen Teile der Harnkanälchen und Sammelröhren sind auch in der Vogelniere frei von Harnsäure.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen besteht darin, dass auch die Harnsäure ebenso wie die Salze und der Harnstoff lediglich durch die gewundenen Harnkanälchen und die Uebergangsteile zu den geraden Kanälchen, soweit dieselben spezifisch sezernierendes Epithel besitzen, ausgeschieden werden;

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

während die Glomeruli sich an der Sekretion auch dieser Stoffe in histochemisch nachweisbarer Menge nicht beteiligen.

IV. Die Ausscheidung der Jodsalze in der Niere.

Der Ort der Jodausscheidung hat seit den grundlegenden Versuchen von Schlayer und der Einführung dieses Mittels durch ihn in die funktionelle Nierendiagnostik zur Prüfung des tubulären Apparates sowohl theoretisch als auch praktisch-klinisch grosses Interesse gewonnen. Da sich die Jodsalze histochemisch mit der gleichen Methode wie die Chloride sehr leicht nachweisen lassen, habe ich auch den Ausscheidungsmechanismus dieses körperfremden Salzes in den Kreis meiner Untersuchungen einbezogen.

Kaninchen 34. Nach zweitägigem Hungern und reichlicher Wasserzufuhr wird die linke Niere exstirpiert und histochemisch mit Hilfe der Sibermethode untersucht. Es zeigt sich fast absolutes Freisein von mit Silbernitrat fällbaren Stoffen (Chloriden). Darauf intravenöse Injektion von 5 ccm einer 10proz. Jodnatriumlösung. Exstirpation der rechten Niere nach 15 Minuten. Reichliche Silberniederschläge in sämtlichen gewundenen Harnkanälchen und den Uebergangsteilen der geraden. Bei dem negativen Befunde vor der Injektion sind diese Silberhalogenniederschläge nur auf Jodsilber zu beziehen.

Kaninchen 35. Ebenso vorbehandelt wie Kaninchen 34. In der exstirpierten linken Niere kein nennenswerter Silberniederschlag. 15 Minuten nach Injektion von 5 ccm einer 20 proz. Jodnatriumlösung Exstirpation der rechten Niere. Starker Jodsilberniederschlag in dem sezernierenden Epithel der Harnkanälchen bei Freisein der Glomeruli und der übrigen Nierenabschnitte.

Diese Versuche zeigen, dass die Ausscheidung der Jodide dem gleichen Mechanismus unterliegt, wie die der körpereigenen Salze, und dass die Voraussetzungen, die Schlayer veranlasst haben, die Ausscheidung der Jodsalze zur funktionellen Prüfung des tubulären Apparates zu verwenden, durchaus richtig sind. Auch bei Injektion grosser Mengen von Jodsalzen werden diese lediglich durch die Harnkanälchen und nicht durch die Glomeruli ausgeschieden.

V. Die Spezifität der histochemischen Methoden zur Darstellung der normalen Harnbestandteile.

Dafür, dass die histochemischen Niederschläge in den Harnkanälchen wirklich die normalen Harnbestandteile darstellen und nicht auf einer Durchtränkung der Zellen mit den Reagentien beruhen, können folgende Beweise angeführt werden.

1. Die histochemischen Methoden ermöglichen nur den Nachweis grösserer Mengen von Harnstoff und Salzen. Organe, welche dieselben nur in der normalen physiologischen Konzentration enthalten (Milz, Lunge usw.) geben keine histochemische Reaktion.

2. Durch Auswaschen kann man die Salze und den Harnstoff aus der Niere und Leber entfernen, ohne die Vitalität der Zellen aufzuheben.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In solchen ausgewaschenen Organen lässt sich niemals histochemisch etwas nachweisen.

3. Wären die histochemischen Niederschläge unspezifisch, so müssten sie sich in allen Zellen der betreffenden Organe finden. Man sieht sie aber in den Nieren niemals in den Zellen der Sammelröhrchen oder im Mark, sondern ausschliesslich in den Harnkanälchen. Auch in anderen Organen tritt dieser Unterschied klar hervor: so geben z. B. im Magen nur die Salzsäure ausscheidenden Belegzellen eine histochemische Chlorsilberreaktion, nicht aber die Hauptzellen.

4. Die Menge der histochemisch nachweisbaren Harnbestandteile in den Zellen der Harnkanälchen geht ganz parallel mit ihrer Konzentration im Urin. Bei hungernden Tieren mit guter Diurese und stark verdünntem Urin findet man kaum etwas, bei Injektion von Salzen oder Harnstoff dagegen eine mit steigender Injektionsmenge parallel steigende histochemische Reaktion in den Zellen der Harnkanälchen.

Diese vier Beweise zeigen, dass die histochemischen Methoden in der Tat den **Nachweis der normalen Harnbestandteile in den Nierenzellen und die Lokalisation ihrer Ausscheidung in den Harnkanälchen** ermöglichen.

VI. Der Mechanismus der Harnabsonderung in der Niere.

Wie haben wir uns nun auf Grund dieser Untersuchungen den Mechanismus der Harnabsonderung in der Niere vorzustellen? Die Gefässschlingen der Glomeruli stellen einen Filterapparat dar, durch dessen Endothel im wesentlichen nur das Wasser hindurchtritt; natürlich nicht als destilliertes Wasser, sondern, wie wir nach den grundlegenden Untersuchungen v. Freys als bewiesen annehmen können, in physiologischer Lösung. Es werden somit ganz selbstverständlich auch durch die Glomeruli geringe Mengen von Salzen, wie sie eben der Konzentration dieser physiologischen Lösung entsprechen, ausgeschieden. Der Hauptausscheidungsort für die Salze sind jedoch die gewundenen Kanälchen und in etwas geringerem Grade die Uebergangsteile der geraden Kanälchen. Die Epithelzellen dieser Kanälchen entnehmen der sie umgebenden Lymphe durch eine spezifische vitale Resorptionstätigkeit die Salze, den Harnstoff und die Purine, wobei diese Stoffe in ihnen stark konzentriert werden. Durch eine ebenso spezifische vitale Sekretionstätigkeit sondern sie dann diese Stoffe in ziemlich konzentrierter Lösung in das Lumen der Harnkanälchen ab. Die Konzentration des Urins, die ja die der Blutflüssigkeit weit zu übertreffen vermag, wird also dadurch bedingt, dass die spezifisch sezernierenden Epithelzellen der Harnkanälchen die Fähigkeit haben, die Salze, den Harnstoff und die Purine in ziemlich konzentrierter Lösung auszuscheiden.

Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Ebenso wie das Konzentrationsvermögen ist auch das Verdünnungsvermögen hauptsächlich eine Funktion des spezifisch sezernierenden Nierenepithels. In den Versuchen mit Injektion grosser Flüssigkeitsmengen haben wir gesehen, dass die in diesen Zellen sonst stets nachweisbaren Salz- und Harnstoffmengen vollständig verschwinden. Es sondern also die Epithelzellen bei starker Diurese keine konzentrierte Salz- und Harnstofflösung ab, sondern eine so stark verdünnte, dass der histochemische Nachweis dieser Stoffe unmöglich wird. Wenn bei einer Mehrbelastung der Niere mit Wasser auch zweifellos die Glomeruli eine erhebliche Mehrarbeit leisten, so beteiligen sich doch auch die Epithelzellen der Harnkanälchen an der Mehrausscheidung des Wassers in sehr erheblichem Masse. Bei einer stärkeren Belastung der Niere mit körpereignen oder körperfremden Salzen, Harnstoff, Harnsäure oder Purinen besorgen hingegen lediglich die spezifisch sezernierenden Epithelzellen der Harnkanälchen die Mehrausscheidung, während die Glomeruli auch bei einer das Normale weit übersteigenden Leistung sich nicht mehr an der Salzausscheidung beteiligen als sie es auch unter physiologischen Verhältnissen tun, d. h. nur Wasser (in physiologischer Lösung) absondern.

Im ganzen genommen kommen wir also auf die Bowmansche Theorie der Nierenfunktion, die Heidenhain zuerst experimentell zu begründen versucht hat, zurück.

Nach Fertigstellung dieser Arbeit hatte ich durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Prosektor Dr. Fahr in Hamburg Gelegenheit, seine schönen Originalpräparate der Sekretionsgranula in den Epithelzellen der Harnkanälchen[1]) zu sehen. Dabei überzeugten wir uns, dass eine erfreuliche und für die Wertung der Ergebnisse nicht unwichtige Uebereinstimmung der mit den verschiedenen Methoden gewonnenen Resultate besteht. Die Sekretionsgranula finden sich nämlich in den gleichen Abschnitten des harnabsondernden Apparates wie die histochemisch sichtbar gemachten normalen Harnbestandteile. Und zwar sieht man sie ausschliesslich in den gewundenen Harnkanälchen und in geringerer Menge in den breiten Uebergangsteilen zu den graden Kanälchen. In den Zellen der schmalen absteigenden und der breiten aufsteigenden Schleifenschenkel sowie der Sammelröhrchen finden sich dagegen die Sekretionsgranula ebensowenig wie die histochemisch darstellbaren Harnbestandteile. Ein weiteres Parallelgehen besteht in dem Umstande, dass im Hungerzustande weder Sekretionsgranula noch histochemisch darstellbare Harnsalze zu finden sind, und dass sie beide mit steigender Salz- und Harnstoffabsonderung in zunehmender Menge auftreten.

1) Vgl. Fahr, Verhandl. d. pathol. Gesellschaft. München 1914.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Zusammenfassung.

1. Die bisherigen Versuche, den Mechanismus der Nierenfunktion durch das Studium der Farbstoffausscheidung zu erklären, haben zu dem Ergebnis geführt, dass der grösste Teil der Farbstoffe zweifellos durch die Harnkanälchen ausgeschieden wird; strittig ist noch, ob und inwieweit auch die Glomeruli sich an der Farbstoffausscheidung beteiligen.

2. Fremde sowohl wie eigene Untersuchungen über den Ort der Ausscheidung körperfremder Salze (Ferrozyan- und Jodsalze) in der Niere haben einwandfrei ergeben, dass lediglich die Harnkanälchen diese Salze ausscheiden, während die Glomeruli selbst bei starker Inanspruchnahme der Niere durch Injektion grosser Salzmengen kein Salz in histochemisch nachweisbarer Menge ausscheiden.

3. Es gelingt mit Hilfe der von mir ausgearbeiteten histochemischen Methoden, die hauptsächlichen normalen Harnbestandteile in den Nieren darzustellen. Die hierbei gewonnenen Niederschläge sind durchaus spezifisch.

4. Die Ausscheidung der normalen Harnbestandteile (der Chloride, Phosphate, des Harnstoffs, der Harnsäure und Purine) erfolgt im Wesentlichen nur durch das spezifisch sezernierende Epithel der gewundenen Harnkanälchen und der Uebergangsteile zu den absteigenden Schenkeln der geraden Kanälchen. In den gleichen Abschnitten finden sich auch die Sekretionsgranula von Fahr, deren Lokalisation und Auftreten bzw. Verschwinden (im Hungerzustand) mit der der histochemisch darstellbaren Harnbestandteile übereinstimmt.

5. Die Glomeruli sondern das Wasser in physiologischer Lösung ab. Die geringen Mengen von Salz und anderen Harnbestandteilen, die einer physiologischen Lösung entsprechen, werden demnach auch durch die Glomeruli abgesondert.

6. Auch bei einer starken Mehrbelastung der Niere durch Injektion grosser Salz-, Harnstoff- oder Purinmengen wird die Ausscheidung derselben lediglich durch die Harnkanälchen besorgt. Die Glomeruli scheiden auch unter diesen Verhältnissen nur Wasser in physiologischer Lösung aus.

7. Die Fähigkeit der Konzentration und der Verdünnung des Urins kommt ausschliesslich den spezifischen sezernierenden Zellen der Harnkanälchen zu.

8. Durch meine Versuche wird die urspüngliche Bowmansche Theorie der Harnabsonderung, die Heidenhain experimentell zu begründen versucht hat, aufs neue gestützt. Inwieweit eine Rückresorption von Wasser, wie sie zuerst Ludwig an-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

genommen hat, im Nierenmark stattfindet, ist ungewiss. Zur Erklärung der Urinkonzentration ist die Annahme einer solchen Rückresorption jedenfalls nicht erforderlich, da das Konzentrationsvermögen ebenso wie das Verdünnungsvermögen eine Funktion des spezifischen sezernierenden Epithels der Harnkanälchen ist.

Berlin, Juni 1914.

Erklärung der Abbildungen auf Tafeln I und II.

Figur 1: Kochsalzausscheidung. Uebersichtsbild. Obj. 2. Ok. 2. Kaninchen. Intravenöse Injektion von 0,5 g Kochsalz. Die Glomeruli treten deutlich durch ihren hellroten Farbenton hervor. In den gewundenen Harnkanälchen und den Uebergangsteilen zu den geraden findet sich das Kochsalz als Chlorsilber niedergeschlagen und zu Silber reduziert.

Figur 2: Kochsalzausscheidung. Obj. 4. Ok. 2. Kaninchen. Intravenöse Injektion von 1 g Kochsalz. Drei Glomeruli, die kein Kochsalz enthalten; ebenso einige im Querschnitt getroffene Sammelröhren, die frei von Kochsalz sind. Dagegen zeigen alle teils im Quer-, teils im Schrägschnitt gewundenen Harnkanälchen starken Kochsalzgehalt.

Figur 3: Harnstoffausscheidung. Uebersichtsbild. Obj. 3. Ok. 2. Kaninchen. Intravenöse Injektion von 0,5 g Harnstoff. Glomeruli frei, mit Hämatoxylin blau gefärbt. Harnkanälchen harnstoffhaltig.

Figur 4: Harnstoffausscheidung. Obj. 6. Ok. 1. Kaninchen. 1 g Harnstoff intravenös. Drei Glomeruli, die frei von Harnstoff sind; nur die Zellkerne enthalten etwas Harnstoff. Einige Sammelröhren frei von Harnstoff. Eine grosse Zahl von gewundenen Harnkanälchen mit starkem Harnstoffgehalt.

Figur 5: Harnstoffausscheidung. Obj. 6. Ok. 2. Kaninchen. 1 g Harnstoff intravös. Die breiten Uebergangsteile zu den absteigenden Schleifen zeigen starke Harnstoffreaktion. In der Mitte des Präparates sind auch einige gewundene Kanälchen zu sehen. Man sieht, dass nur die Uebergangsteile zu den geraden Harnkanälchen harnstoffhaltig sind, und dass die Sekretion in den Henleschen Schleifen aufhört. Die absteigenden Schleifenschenkel und die Sammelröhren sind gleichfalls frei von Harnstoff; d. h. sie zeigen nur eine schwache Graufärbung, die dem normalen Harnstoff- bzw. Eiweissgehalt aller Körperzellen entspricht.

Figur 6: Phosphatausscheidung. Obj. 1. Ok. 1. Kaninchen. 0,5 g Natriumphosphat intravenös. Drei Glomeruli, frei von Phosphat; eine Vene, deren Intima mit Phosphat durchtränkt ist; eine Reihe quer und schräg getroffener gewundener Harnkanälchen mit starkem Phosphatgehalt.

Figur 7: Phosphatausscheidung. Obj. 6. Ok. 1. Kaninchen. 1 g Natriumphosphat intravenös. Links ein phosphathaltiges gewundenes Harnkanälchen im Querschnitt. Die breiten Uebergangsteile zu den geraden Harnkanälchen zeigen starken Phosphatgehalt, der an der Uebergangsstelle in die dünneren Abschnitte der Henleschen Schleifen aufhört, wie an einzelnen Stellen deutlich zu sehen ist. Auch in den Lymphräumen und in der Wand der rechts getroffenen Arterie lässt sich etwas Phosphat nachweisen.

Figur 8: Harnsäureausscheidung. Obj. 6. Ok. 1. Kaninchen. 0,5 g Harnsäure intravenös. Drei Glomeruli, frei von Harnsäure; ebenso einige im Querschnitt getroffene Sammelröhren. Zahlreiche gewundene Harnkanälchen mit starkem Harnsäuregehalt.

Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

34

ge
E
R
ze
ei
H

F

F

F

F

F

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

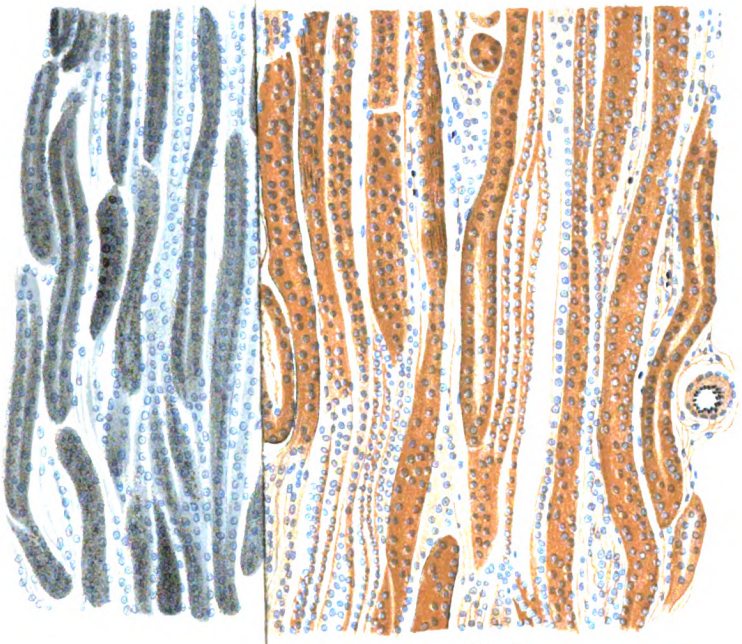
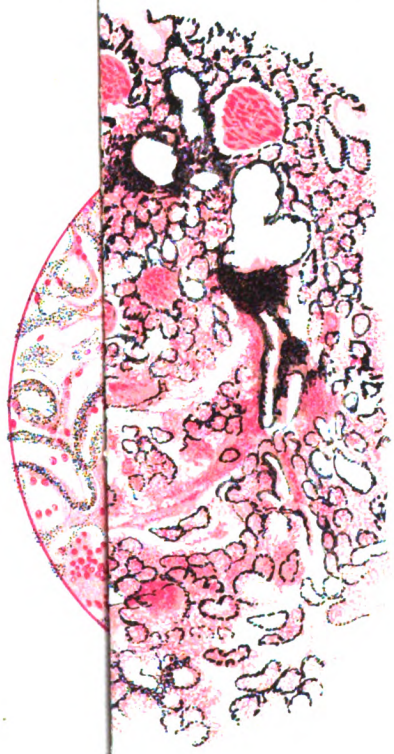


Fig. 7.



E. Haase Lith. Inst. Berlin.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Figur 9: Jodausscheidung. Obj. 3. Ok. 4. Kaninchen. 1 g Jodnatrium intravenös. Zahlreiche Glomeruli, die frei von Jod sind. Gewundene Harnkanälchen mit starkem Jodgehalt.

Literaturverzeichnis.

1) Adam, J., On the nature of glomerular activity in the kidney. Journ. of physiol. 1884. Vol. VI. p. 382. — 2) Anton, Arch. internat. pharmacodyn. Bd. 8. S. 455. — 3) Aschoff, Zur Morphologie der Nierensekretion unter normalen und pathologischen Bedingungen nach Untersuchungen von Dr. Suzuki. Verhandl. des XXV. Kongresses für Pathol. Strassburg 1912. — 4) Basler, Ueber Ausscheidung und Resorption in der Niere. Pflügers Archiv. 1906. Bd. 112. S. 203. — 5) Biberfeld, Zur Kenntnis der Sekretionsstelle körperfremder Substanzen in der Niere. Ebenda. 1905. Bd. 105. S. 308. — 6) Bowman, W., On the structure and use of the Malpighian Bodies of the kidney, with observations on the circulation trough that gland. Philosophical transactions. 1842. Vol. I. p. 57. — 7) Glaevecke, L., Ueber die Ausscheidung und Verteilung des Eisens im tierischen Organismus nach Injektion von Eisensalzen. Inaug.-Diss. Kiel 1883. — 8) Grützner, F., Zur Physiologie der Harnsekretion. Pflügers Archiv. 1881. Bd. 24. S. 441. — 9) Gurwitsch, A., Zur Physiologie und Morphologie der Nierentätigkeit. Ebenda. 1902. Bd. 91. S. 71. — 10) Heidenhain, R., Versuche über den Vorgang der Harnabsonderung. Ebenda. 1874. Bd. 9. S. 1. — 11) Henschen, S., Om indigswafelsyradt natrons absondring in jurarne. Stockholm 1879. Ref. in Hofmann-Schwalbe. Bd. 8. S. 347. — 12) Höber, R. und Königsberg, A., Farbstoffausscheidung durch die Nieren. Pflügers Archiv. 1905. Bd. 108. S. 323. — 13) Leschke, E., Histochemische Untersuchungen über die Funktion der Niere und Leber. XXXI. Kongress für innere Med. Wiesbaden, April 1914. — 14) Derselbe, Untersuchungen über die Nierenfunktion. Münchener med. Wochenschr. 1914. Nr. 28. — 15) Ludwig, C., Nieren und Harnbereitung. Wagners Handwörterbuch. 1844. Bd. 2. S. 628 u. 637. — 16) Minkowski, Virchows Archiv Archiv f. pathol. Anat. 1896. Bd. 146. S. 337. — 17) Nussbaum, M., Ueber die Sekretion der Niere. Pflügers Archiv. 1878. Bd. 16. S. 139. — 18) Derselbe, Fortgesetzte Untersuchungen über die Sekretion der Niere. Ebenda. 1878. Bd. 17. S. 580. — 19) Derselbe, Ueber den Bau und die Tätigkeit der Drüsen. V. Mitteilung. Zur Kenntnis der Nierenorgane. Archiv f. mikrosk. Anatomie. 1886. Bd. 27. S. 442. — 20) Pantinsky, F., Ueber die Ausscheidung des indigschwefelsauren Natrons durch die Nieren unter normalen und pathologischen Bedingungen. Virchows Archiv. 1880. Bd. 79. S. 393. — 21) Quincke, Ueber das Verhalten der Eisensalze im Tierkörper. Archiv f. Anat. und Physiol. 1868. S. 757. — 22) Ribbert, H., Die normale und pathologische Anatomie der Niere. Bibliotheca medica. 1896. Bd. IV. — 23) Derselbe, Die Abscheidung intravenös injizierten Karmins in den Geweben. Zeitschr. f. allgem. Physiol. 1904. Bd. 9. — 24) Sauer, Archiv f. mikrosk. Anat. 1899. Bd. 53. S. 218. — 25) Schlecht, H., Experimentelle Untersuchungen über die Resorption und Ausscheidung des Lithionkarmins unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Zieglers Beiträge zur pathol. Anat. 1906. Bd. 11. — 26) Suzuki, T., Zur Morphologie der Nierensekretion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Jena, Verlag von Fischer. 1912. 244 S. Mit 6 Tafeln. — 27) Waschetko, N., Ueber die Ausscheidung des Ferrozyanates durch die Nieren beim Hunde. Zeitschr. f. Urol. 1910. Bd. 53. S. 128. — 28) v. Wittich, Beiträge zur Physiologie der Nieren. Archiv f. mikrosk. Anat. 1875. Bd. 11. S. 81 und Archiv f. pathol. Anat. Bd. 10. S. 323.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

IV.

Aus der I. med. Klinik in Wien (Hofrat Prof. von Noorden) und dem Sanatorium Neues Kurhaus (Geheimrat Prof. Dr. v. Dapper-Saalfels, Bad Kissingen).

Beobachtungen über Kapillarpuls.

Von

San.-Rat Dr. **E. Jürgensen,**

mitleitendem Arzt am Sanatorium von Dapper-Saalfels, Bad Kissingen.

Auf Grund statistischer Studien weist Grassmann (1) ein erhebliches Anwachsen der Todesfälle durch Krankheiten der Kreislaufsorgane nach. Er knüpft daran die Mahnung zu einem systematischen Zusammenarbeiten zur Bekämpfung der Kreislaufserkrankungen, ähnlich, wie dies bei der Bekämpfung der Tuberkulose und des Karzinoms schon seit Jahren geschieht. Frühdiagnose, zwecks Frühtherapie, ist seine Forderung.

Es mag zunächst befremden, dass trotz der intensiven Arbeit, die in den letzten Jahrzehnten gerade auf dem Gebiet der Herz- und Gefässerkrankungen geleistet wurde, die Statistik hier eine auffallende Zunahme der Todesfälle verzeichnet. Zugegeben, dass die gesteigerten Anforderungen unserer rastlos vorwärts strebenden Zeit zu einer erhöhten Abnutzung lebenswichtiger Organe führen, wird man nicht ausser Acht lassen dürfen, dass mit der erfolgreichen Bekämpfung der früher die Volkssterblichkeit beherrschenden Seuchen naturgemäss andere Krankheitsgruppen in ihren Mortalitätsziffern in den Vordergrund treten. Ferner wird man sich vor Augen halten müssen, dass die Ausgleichsmöglichkeiten bei Störungen im Kreislaufsapparate so vielseitige sind, dass es nicht zu verwundern ist, wenn wir die Kranken oft erst mit schweren Kompensationsstörungen zu sehen bekommen. In dem Studium dieser Ausgleichsmöglichkeiten und dem frühzeitigen Eingreifen auch bei Störungen, die dem Erkrankten noch kaum nennenswerte, von ihm gar nicht beachtete, Beschwerden machen, wird der gemeinsame Angriffspunkt prophylaktischer Tätigkeit gegeben sein.

Schon bevor die Mahnung Grassmanns kam, hatte ich mich auf Grund der Ausführungen Stadlers (2) „Die Klinik der syphilitischen Aortenerkrankung," bemüht, in jedem mir zur Untersuchung zugehenden Falle besonders auf etwaige Kreislaufsstörungen zu achten. Die für

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

meine Beobachtungen verwerteten Fälle stammen zum grössten Teil aus dem Ambulatorium der I. med. Klinik in Wien (Hofrat Prof. v. Noorden), zum Teil aus dem Sanatorium in Kissingen. Schwere Kompensationsstörungen, Komplikationen sind ausgeschaltet, um die Verhältnisse so darzustellen, wie sie der Praxis am meisten entsprechen. Ich habe daher besonderen Wert darauf gelegt, möglichst nur die Fälle herauszugreifen, deren anamnestische Angaben zunächst nicht zu der Annahme einer Kreislaufsstörung geführt hätten. Das ist natürlich cum grano salis zu nehmen. Bei eingehenderem Nachfragen erhielt man doch mancherlei Anhaltspunkte, die auf eine Störung im Kreislaufsapparat hinwiesen. Jedenfalls waren die Kranken allermeist ihrem, körperlich oft recht anstrengenden, Beruf ohne besondere Beschwerden nachgekommen. In den anamnestischen Angaben spielten namentlich „rheumatische“ Beschwerden, Schmerzen in den Schultern, im Kreuz, Neuralgien, Interkostalneuralgien eine gewisse Rolle. In einer anderen Gruppe sind mehr Magendarmbeschwerden im Vordergrund. Die meisten waren bald wegen diesem, bald wegen jenem Leiden behandelt, ohne dass — soweit anamnestische Angaben überhaupt zuverlässig — auf etwaige Kreislaufsstörungen geachtet worden war. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich um Frauen zwischen 30 und 60. Es mag sein, dass Frauen eher geneigt sind, mit ihren kleineren Leiden schon früher zum Arzt zu gehen als Männer, die in schwerer Berufsarbeit stecken. Im wesentlichen liegt es bei dem vorliegenden Material daran, dass ich, seit Jahren auf der Frauenambulanz der Klinik beschäftigt, mit der Eigenart der Klientel vertraut, diese schon leichter zu wiederholten Kontrolluntersuchungen bewegen konnte. Soweit ich die Resultate übersehe, hätte ich dieselben Ergebnisse auch auf der Männerabteilung gehabt, nur hätte ich mir die Klientel erst wieder heranziehen müssen und dabei Zeit verloren. Für die Bewertung der Fälle macht das meines Erachtens nichts aus.

Zur Erklärung meiner Beobachtungen muss ich auf manches Bekannte zurückgreifen.

Zum Ausgangspunkt habe ich die syphilitische Aortitis genommen, die, seit Einführung der Wassermannschen Reaktion als diagnostisches Hilfsmittel, auffallend häufig festgestellt wird und praktisch von allergrösster Bedeutung ist. Wer häufiger Gelegenheit hat, syphilitische Aortitis zu sehen, wird immer wieder erstaunt sein, wie gering manchmal die subjektiven Beschwerden sind bei oft ganz erheblichen Veränderungen der Aorta. Ich sehe hier von den schweren Fällen ausgesprochener Aorteninsuffizienz, Verlegung der Koronarostien, Aneurysma ab. Wie ist es möglich, dass die Kranken sogar körperlich schwere Arbeit verrichten konnten, wenn ein so wichtiger Abschnitt des Kreislaufapparates, meist handelt es sich um die isolierte Erkrankung der Aorta ascendens und des Arcus aortae, zum mindesten in seiner Funktion

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

schwer geschädigt ist? Wodurch ist die Ausgleichsmöglichkeit gegeben, die auch hier den heimtückischen Charakter der Lues so verhängnisvoll unterstützt? Ich habe eine ganze Reihe von Fällen gesehen mit röntgenologisch festgestellter diffuser Aortendehnung von über 7,5 bis 8 cm, die subjektiv kaum nennenswerte Beschwerden hatten. Eine wesentliche Hypertrophie des linken Ventrikels, aus der eine stärkere Inanspruchnahme des Herzens gefolgert werden könnte, findet sich in den unkomplizierten Fällen nicht immer. Der Ausgleich für die in ihrer Funktion geschädigte Aorta muss also noch anderweitig gewährleistet werden. Rombergs (3) Modellversuch zeigt, dass die Erweiterung der starr gewordenen Aorta kompensierend für den Elastizitätsverlust eintritt. Als weiterer Regulator würde nach den bisherigen Tierversuchen der Nervus depressor eingreifen. Auf die vielen Einzelfragen will ich hier nicht näher eingehen. Sie sind in der oben erwähnten Arbeit von Stadler klar und ausführlich behandelt.

Ueberlegt man sich, welche Bedeutung der Aorta für die Blutverteilung im Kreislauf zukommt, so gibt man sich mit den angedeuteten Ausgleichsmöglichkeiten doch nicht so recht zufrieden. Es sind oft ganz beträchtliche Veränderungen, die wir, namentlich bei der syphilitischen Aortenerkrankung, finden. Es müssen hier noch anderweitige Komponenten in Frage kommen, die den ungestörten Gang im Kreislaufsmechanismus aufrecht erhalten. Diese werden, ausser im Herzen, noch im peripheren Gefässgebiet zu suchen sein. Zu ähnlichen Schlussfolgerungen kommt man auch bei manchen Fällen von Concretio cordis. Bei völliger Verwachsung der beiden Blätter des Perikards, Entwicklung von hartem Bindegewebe und Einlagerung von Kalkplatten, Verwachsung mit dem Sternum, der Wirbelsäule, wenig hypertrophischem Herzmuskel, muss man sich doch die Frage vorlegen, ob denn hier der Herzmuskel allein imstande war, den Anforderungen des Kreislaufs gerecht zu werden, oder ob nicht in solchen Fällen dem Arteriensystem eine grössere Selbstständigkeit für die Kreislaufsregulierung zuerkannt werden muss, als man das bisher zugeben wollte.

Es ist das freilich eine noch vielumstrittene Frage, deren Lösung bei der Vorsicht, mit der die beim Tierexperiment gewonnenen Resultate auf den Menschen zu übertragen sind, mancherlei Schwierigkeiten bietet. Wohl jeder, der sich eingehender mit physikalischer Therapie beschäftigt, wird unwillkürlich dem Gedankengang folgen, den Hasebroek (4) in seiner Arbeit eingeschlagen hat und dabei zu der Ueberzeugung kommen, dass dem peripheren Arteriengebiet eine nicht zu unterschätzende Aufgabe bei der Blutverteilung im Kreislauf zuzusprechen ist.

Es würde zu weit führen, die ganze Frage hier aufzurollen. Ich verweise dem gegenüber auf die Arbeiten von Bier (5), Hasebroek (4), Grützner (6), Matthes (7) und die Ausführungen der physiologischen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Lehrbücher. Jedenfalls verdienen die Ausführungen Hasebroeks eingehende Beachtung. Ein einwandsfreier Beweis für die aktive Beteiligung der Gefässmuskulatur an der Blutverteilung erscheint noch nicht erbracht, der Gegenbeweis, der eine solche ausschliesst, aber auch nicht.

Für die Annahme spricht die Tatsache der Zunahme der Gefässmuskulatur vom Zentrum nach der Peripherie. Ferner, an der Leiche finden sich die Arterien leer, die Venen gefüllt. Auch die experimentellen Untersuchungen von Bezold und Gscheidlen (8) sprechen für die aktive Arbeit der Arterienmuskulatur bei der Blutbeförderung. Schwieriger wird die Sache, wenn es sich darum handelt, nachzuweisen, wie erfolgt diese „aktive" Arbeit der Gefässmuskulatur. Ist sie eine rhythmisch-synchron mit der Herzsystole verlaufende, oder erfolgt sie peristaltisch? Schiff (9) hat am Kaninchenohr eine vom Herzen unabhängige Arterienpulsation nachgewiesen. Als strikter Beweis ist das bisher nicht anerkannt worden. Nach neueren Untersuchungen von Hürthle (Berl. klin. Wochenschr., 1913, Nr. 8, S. 371ff.) erscheint eine aktive pulsatorische Tätigkeit der Arterien sehr in den Bereich der Möglichkeiten gerückt. Wie steht es nun mit der Frage einer peristaltischen Bewegung?

Ich möchte hier eine Beobachtung anfügen, die ich unter allerdings ausserordentlich günstigen Bedingungen bei einem meiner Kissinger Sanatoriums-Patienten machen konnte.

Es handelte sich um einen kräftig gebauten Herrn, Ausgang der 40er Jahre. Er war wegen gastrointestinaler Beschwerden zur Aufnahme gekommen. Objektiv fand sich am Herzen Hypertrophie des linken Ventrikels, Aortendämpfung, systolisches Geräusch über der Herzspitze und Aorta, dort ausgeprägter, der zweite Aortenton zeigte klingenden Charakter. Die peripheren Arterien waren nicht geschlängelt, nicht rigide. Puls ohne Besonderheiten, 74 in der Minute, Blutdruck (Gärtner) 120 mm. Urin ohne Sonderheiten. Zwerchfellhochstand. Magen durch reichliche Gasblähung quergedehnt, ebenso zeigte das Kolon vermehrte Gasbildung. Gelegentlich eines Krankenbesuches konnte ich nun folgende Beobachtung machen: Ich traf den Kranken in tiefem ruhigen Schlaf an. Der linke Arm war im Ellbogengelenk leicht gebeugt, Unterarm und Hand ruhten auf der Brust, der rechte Arm lag schlaff auf der Bettdecke. Das Licht fiel etwas links vom Kopfende auf den Kranken. Ich trat, ohne dass der Patient mich bemerkte, an das Bett heran, um zu sehen, ob ich bei ihm in der nunmehr günstigsten Beleuchtung und Haltung des Armes etwa Kapillarpuls wahrnehmen könnte. Kapillarpuls konnte ich nicht beobachten. Ich tastete mir nun bei dem immer noch ruhig Schlafenden die linke Radialis ab. Der Puls ging ruhig rhythmisch und zeigte nichts Auffallendes. Durch die Berührung erwachte der Kranke. Wie ich betonen möchte, war er durchaus nicht aufgeschreckt, da ich ihn stets um

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

dieselbe Zeit zu besuchen pflegte und ihm so mein Besuch etwas Gewohntes war. Mit dem Erwachen änderte sich das Bild. Ich hatte die Radialis deutlich unter meinen palpierenden Fingern gelassen und beobachtete das Nagelbett des linken Zeigefingers. Der Puls wurde frequenter, zeigte deutliche Zelerität, gleichzeitig sah ich am Zeigefinger Kapillarpuls auftreten. Daneben konnte ich aber an der Radialis neben der Pulswelle eine ausgesprochene Bewegung wahrnehmen, die dem mit leisem Druck palpierenden Finger ganz entschieden den Eindruck einer peristaltischen, vom Zentrum nach der Peripherie fortschreitenden Wellenbewegung machte. Das Ganze dauerte nur wenige Sekunden, bis der Kranke völlig erwacht war, darauf konnte ich Kapillarpuls auch nicht mehr wahrnehmen. Ich muss gestehen, dass mir die im Moment gemachte Beobachtung so neuartig war, dass ich zunächst an eine Täuschung dachte. Indes hatte ich so angespannt beobachtet, dass, für mich wenigstens, ein Zweifel an der Richtigkeit meiner Wahrnehmung nicht in Frage kommt.

Zur Erklärung meiner Beobachtung möchte ich folgende Ueberlegungen heranziehen. Es handelte sich um einen Kranken mit nicht mehr intaktem Kreislaufmechanismus. Dafür sprechen die an der Aorta gefundenen Veränderungen und die Hypertrophie des linken Ventrikels. Durch den Zwerchfellhochstand bestanden für ihn ausserdem ungünstige Kreislaufbedingungen. Nun ist bekannt, dass beim Erwachen an das Herz an sich grössere Anforderungen gestellt werden. Die während des Schlafens verminderte Durchströmung des Gehirns bewirkte eine Aenderung in den regulatorischen Gefässzentren. Der Vorgang bei dem Kranken wäre folgendermassen zu deuten: Der Forderung einer reichlicheren Blutdurchströmung der Organe beim Erwachen entsprach das Herz durch kräftigere, raschere Kontraktionen. Dadurch wurde eine vermehrte Blutmenge mit erhöhter Geschwindigkeit in die Aortenwurzel geworfen. Die Gefässzentren hatten sich nicht so rasch den veränderten Bedingungen anpassen können, da sie weniger reichlich durchblutet waren und es sich um einen nicht mehr intakten Kreislaufmechanismus handelte. Um nun trotzdem für einen möglichst raschen Ausgleich des gestörten Gleichgewichtes zu sorgen, traten die Gefässmuskeln selbsttätig ein und sorgten durch eine vom Zentrum nach der Peripherie fortlaufende, den Blutstrom in dieser Richtung unterstützende, peristaltische Bewegung für einen rascheren Abfluss der vermehrten in den Kreislauf geworfenen Blutmenge. Im Moment der reichlicheren Blutdurchströmung der Zentralorgane traten deren regulatorische Gefässzentren wieder in Tätigkeit und sorgten durch Wiederherstellung des normalen Gefässtonus für die Herstellung des Gleichgewichtes. Damit war die dem Gefässsystem gestellte Kompensationsforderung erfüllt. Die Unterstützung durch die Gefässmuskeln war entbehrlich, die peristaltische Bewegung kam zur Ruhe. Bei dem ganzen Vorgange konnte es sich natürlich nur um Sekunden handeln.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nach dieser Darstellung müsste man den Gefässmuskeln zwei verschiedene Aufgaben zuweisen. In der einen hätten wir die Sorge für die Aufrechterhaltung des Gefässtonus zu sehen, in der anderen eine Ausgleichreserve, die nur unter bestimmten Verhältnissen herangezogen wird, um für möglichst rasche Beseitigung eingetretener Störungen im Kreislauf zu sorgen. Letztere Aufgabe würde von der Gefässmuskulatur selbsttätig geleistet und fände in einer vom Zentrum nach der Peripherie fortschreitenden peristaltischen Bewegung ihren Ausdruck. Ein Vergleich mit Bewegungen, die wir an anatomisch den Gefässen ähnlich gebauten Organen, wie z. B. dem Darm, sehen, lässt eine solche peristaltische Bewegung nicht so absurd erscheinen. Nach den Untersuchungen von Goltz und Ewald (10) müssen wir, ausser den im Gehirn und Rückenmark gelegenen Regulationszentren, eigene, in der Gefässwand selbst gelegene, Nervenzentren annehmen, die in diesem Falle den Mechanismus der Gefässmuskulatur ausgelöst hätten. Auf die Selbsttätigkeit der Arterien zum Ausgleich von Störungen im Blutkreislauf hat von Noorden (15) in sehr klaren Ausführungen hingewiesen.

Meine Beobachtung ist vereinzelt. Vielleicht regt sie doch zur Nachprüfung an. Die gegebene Erklärung schien mir am plausibelsten.

Wie erwähnt, hatte sich bei meinem Patienten beim Uebergang vom tiefen Schlaf zu völligem Erwachen Kapillarpuls auftreten und — nach Herstellung des Gleichgewichtes im Kreislauf — wieder verschwinden sehen. Der Kapillarpuls findet in dem vorübergehenden Pulsus celer seine Erklärung und wäre an sich nichts so Aussergewöhnliches. Wenn man sich überlegt, dass der Kranke, der nicht etwa plötzlich aus dem Schlaf geschreckt wurde, für den einfachen Uebergang aus dem Schlaf zum Erwachen seine Kreislaufregulatoren derartig intensiv in Anspruch nehmen musste, so erscheint die Beobachtung des Kapillarpulses doch nicht belanglos. Hier handelte es sich um einen Mann, bei dem eine krankhafte Veränderung der Aorta festgestellt war.

Erkennt man den Kapillaren eine hohe Bedeutung für die Erhaltung und Regulierung des normalen Kreislaufs zu, so wird man dem Kapillarpuls, der uns eine erhöhte Inanspruchnahme dieses wichtigen Gefässgebietes anzeigt, eine eingehendere Beachtung schenken müssen. In den allermeisten Fällen haben wir es dabei, neben anderweitigen, mehr zentral gelegenen Kreislaufveränderungen, um über die Norm erweiterte Kapillaren zu tun. Das kann auf die Dauer für den Kreislauf nicht gleichgültig sein. Ob diese Erweiterung der Kapillaren selbsttätig erfolgt und demnach als Regulationsvorgang zu deuten ist, oder ob sie mehr passiv geschieht und als Zeichen einer krankhaften Veränderung der Kapillaren anzusehen ist, dürfte im Einzelfalle nicht leicht zu entscheiden sein. Allgemeiner gefasst, mag man sich die Frage so vorlegen: „lassen sich aus der Beobachtung des Kapillarpulses allein schon Schlüsse auf

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Störungen im arteriellen Gefässgebiet ziehen und in welchem Gefässabschnitt sind diese vorzugsweise zu suchen? In meinen Untersuchungen habe ich mir dabei namentlich über den Zustand des wichtigen Aortengebietes Aufklärung an einem grösseren Untersuchungsmateriale zu verschaffen gesucht.

An sich scheint die Frage durch die zahlreichen Untersuchungen seit der Entdeckung des Kapillarpulses durch Quincke (11, 12) gelöst. Schlägt man aber die verschiedenen Lehrbücher nach, so findet sich der Kapillarpuls zwar als pathognomonisches Zeichen für die Aorteninsuffizienz verwertet, im übrigen wird sein Zeichen im Fieber, bei Basedow, Hypertonien usw. — wenigstens soweit mir die Literatur hierüber bekannt ist — mehr nebenbei erwähnt. Für die Praxis scheint er doch grösserer Beachtung wert. Mir ist wohl bekannt, dass man Kapillarpuls schon bei ganz gesunden Menschen beobachten kann. Er erscheint dann aber doch mehr oder minder verschwommen und ist nur bei einiger Uebung des Beobachters zu sehen. Um solche Fälle handelt es sich hier nicht. Ebenso habe ich alle Fälle mit ausgesprochenen Hypertonien, Verdacht auf Basedow, Anämie, Chlorose und klinisch sichere Fälle von Aorteninsuffizienz ausgeschlossen. Es sind nur solche Fälle ausgesucht, die der Zufall mehr wegen anderer Beschwerden zur Untersuchung brachte. Man ist überrascht, wie häufig allein schon die Beachtung des Kapillarpulses zur Aufdeckung oft nicht unbeträchtlicher Kreislaufdefekte führt, von denen die Kranken selbst oft kaum nennenswerte Beschwerden hatten. Berücksichtigt man, dass es unter schwierigen äusseren Umständen oft geradezu unmöglich wird, feinere perkutorische oder auskultatorische Unterscheidungen zu treffen, mag das hervorgehoben werden. Es sei an Massenuntersuchungen erinnert, wie sie bei Rekruteneinstellungen, Untersuchungen einer überfüllten Ambulanz gegeben sind, oder bei Untersuchungen an Bord. Jedenfalls wird ein gut geschultes Auge viel weniger leicht ermüden, als das Ohr, das sich viel weniger leicht gegen störende Geräusche schützen lässt. Fälle mit Kapillarpuls sollten stets zu einer genauen Spezialuntersuchung zurückgestellt werden.

Ueber die Technik der Untersuchung möchte ich folgendes bemerken: Quincke (11, 12) hat anfangs als Beobachtungsstelle für den Kapillarpuls den Fingernagel angegeben. Er hat später vorgezogen, durch Reiben an der Stirn einen roten Streifen zu erzeugen und hier zu beobachten, da sich am Nagelbett häufig durch Verdickungen oder Undurchsichtigkeit Schwierigkeiten für die Beobachtung ergeben. Für die Beobachtung am Nagelbett führte er als günstiges Moment die von Kölliker gefundenen Untersuchungsergebnisse an, nach denen der Durchmesser der Kapillaren am Nagelbett grösser ist, als er sonst im Mittel beim Menschen beträgt (0,005—0,008, gegenüber 0,002—0,006). Ich ziehe die Beobachtung am Nagelbett allen anderen Beobachtungsstellen vor, und

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zwar aus folgendem Grunde: Ich möchte jede irgendwie geartete Reizung des Gefässsystems durch mechanische Einflüsse vermieden sehen, um den ganz natürlichen Ablauf der Pulswelle beobachten zu können. Wenn man bedenkt, wie unendlich fein namentlich ein krankhaft verändertes Gefässsystem auf die verschiedensten Reize antwortet, wird man diesen Wunsch begründet finden. Jeder, noch so schonende, Reiz schafft aber veränderte Beobachtungsbedingungen. Man kann sich am Nagelbett jederzeit eine zur Beobachtung geeignete anämische Zone, unter Vermeidung jeden Druckes dadurch herstellen, dass man dem Kranken bei über Herzhöhe erhobenem Arm die Finger strecken lässt. Man bekommt dann, ungefähr in der Mitte, oder im oberen Drittel des Nagelbettes, eine mehr oder minder runde anämische Zone, deren Ränder sich vorzüglich zur Beobachtung eignen. Es lässt sich so ganz unauffällig neben dem Pulsfühlen ein für die weitere Untersuchung wertvoller Befund erheben. Das ist praktisch für die Untersuchung misstrauischer Herzkranker ein Vorteil. Grundbedingung ist gutes Licht und der Wegfall störender Reflexe. Manikürte Nägel eignen sich deshalb weniger gut zur Beobachtung. Am besten lässt sich bei horizontaler Lage des Patienten beobachten. Der Oberkörper ruht leicht erhöht. Man lässt den Arm leicht im Ellenbogengelenk beugen, Unterarm und Hand (die Finger gestreckt) werden auf die Brust gelegt, wobei die Hand etwas über Herzhöhe sein soll. Man beobachtet bei seitlich einfallendem Licht. Ich habe diese an sich gewiss einfache Technik ausführlicher erwähnt, weil ich gefunden habe, dass bei der Prüfung auf Kapillarpuls oft die schwierigsten Kunststücke gemacht werden und ich es für wichtig halte, derartige Beobachtungen möglichst unauffällig für den Kranken zu machen, um nicht einen unerwünschten Erregungszustand zu schaffen.

Quincke (11) erwähnt, dass er den Kapillarpuls am deutlichsten am Zeigefinger beobachten konnte. Eine Ursache gibt er dafür nicht an. Ich habe die Originalarbeiten Quinckes erst beim Abschluss meiner Arbeit erlangen können. Aus eigener Erfahrung kann ich aber bestätigen, dass sich der Kapillarpuls am deutlichsten durchschnittlich am Zeigefinger beobachten lässt. Das kommt, wie ich glaube, daher, dass das Nagelbett des Zeigefingers für gewöhnlich viel flacher ist, als das der übrigen Finger. Das liesse sich durch den Gebrauch der Finger erklären. Ich habe ihn daher auch rechts meist deutlicher gefunden, als links. Es fallen am flachen Nagelbett die störenden Lichtreflexe weg. Erwähnen möchte ich noch, dass ich nicht selten Kapillarpuls am Zeigefinger wahrnehmen konnte, während es nicht gelingen wollte, ihn durch Herstellen eines roten Streifens an der Stirn deutlich zu machen.

Die Grundbedingungen für das Zustandekommen des Kapillarpulses, die im wesentlichen in den Bedingungen für das Auftreten eines Pulsus celer gipfeln, setze ich als bekannt voraus.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Glässner (14) kommt auf Grund seiner klinischen Studien über den Kapillarpuls zu der Annahme, dass der Kapillarpuls von der Höhe des Pulsdrucks, von dem Verhalten der grossen und dem Zustand der kleinsten Gefässe abhängig ist und diesen drei Faktoren einzeln, oder kombiniert, seinen Ursprung verdankt. Er möchte nach seinen Untersuchungen den Kapillarpuls in einen zentralen (vom Herzen bzw. den grossen Gefässen bedingten) und einen peripheren (durch Veränderungen in den kleinsten Gefässen verursachten) einteilen. Der Vorschlag hat manches für sich. Einzelheiten sind in der Originalarbeit einzusehen.

Des Interesses halber sei hier noch eine Bemerkung Quinckes (12) aus seiner zweiten Publikation über Kapillarpuls und Venenpuls angeführt: . . . „zustande kommt dieselbe (nämlich die Erscheinung des Kapillarpulses) augenscheinlich dadurch, dass die systolische Druckzunahme in den zuführenden Arterien sich bis in die kleinsten Arterienästchen und zugleich in die (nur passiv oder selbständig?) erweiterten Kapillaren fortpflanzt und dieselben stärker füllt . . .“. Demnach hatte Quincke an eine etwaige Selbsttätigkeit der Kapillaren gedacht. Allerdings drückt er sich darüber sehr zurückhaltend aus. (Es handelt sich, um nicht missverstanden zu werden, nicht etwa um die Annahme einer aktiven Pulsation der Kapillaren.)

Auf Grund der Arbeit Stadlers über die syphilitische Aortitis hatte ich mich eingehender mit dem Studium der Erkrankungen der Aorta befasst. Dabei ist mir das häufige Zusammentreffen von Kapillarpuls und Erkrankung der Aorta aufgefallen. Es lag mir nun daran an grösserem klinischen Material mit den neueren Untersuchungsmethoden festzustellen, inwieweit sich aus dem Kapillarpuls tatsächlich Rückschlüsse auf den Zustand der Aorta, das heisst auf eine Aortendehnung, ziehen lassen.

Ich habe nur solche Fälle aufgenommen, bei denen der Kapillarpuls in aller Deutlichkeit wahrzunehmen war, und nur solche, bei denen die wiederholte Untersuchung die Richtigkeit der Beobachtung bestätigte. Gleichzeitig sind Blutdruck und die Ergebnisse der Wassermannschen Reaktion angegeben. Die Blutdruckmessungen wurden mit dem Gärtnerschen Apparat gewonnen, sie sind dementsprechend zu bewerten. Im einzelnen namentlich die Herzbefunde anzugeben, hätte zu weit geführt. Mehr oder minder ausgesprochene Hypertrophie des letzten Ventrikels, Aortendämpfung, klingender zweiter Aortenton, systolisches Geräusch über Herzspitze und Aorta wiederholen sich in den Krankengeschichten in monotoner Weise. Viele der Kranken habe ich seit Jahren unter Beobachtung. Bemerkenswertes werde ich bei der Schlussübersicht hervorheben. Komplikationen von Seiten der Nieren finden sich in keinem der Fälle.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Uebersichts-Tabelle.

Nummer	Name	Alter	Röntgenmasse		Radialpuls	Kapillarpuls	Blutdruck nach Gärtner	Wassermann-sche Reaktion	Diagnose	Bemerkungen
			Herzbreite	Aortenbreite			mm Hg			
1	Frau He.	51	13 cm	7 cm	98—100 i. d. M., regelm., celer	+	140/145	—	Atheroskler.	Vor 18 J. Rheumarthritis. Periphere Art. rigide, Radialis geschlängelt.
2	„ Ko.	57	13 „	6,5 „	93 i. d. M., celer, ohne Besonderh.	+	130	—	do.	Periphere Arterien rigide. Radialis wenig geschlängelt.
3	„ Sa.	48	11,5 „	8 „	100 i. d. M., regelmässig, celer, puls. diff.	+	140	—	Aortitis (Lues??)	Im 12. Lebensjahr Gelenkentzündung. Periphere Arterien o. B.
4	„ Fra.	67	11 „	7,5 „	82 i. d. M., irregul. Zelerität n. sehr ausgesprochen	+	120	—	Atheroskler., (Bronchitis)	Ausgesprochene atherosklerot. Veränderungen der peripheren Arter.
5	„ Nu.	63	13 „	7 „	102 i. d. M., irregular.	+	145	—	Atheroskler. (Koronarsklerose?)	Wie bei Fall 4.
6	„ We.	60	13,5 „	6 „	82, unregelmässig, setzt jed. 6.—7. Schlag aus, celer	+	130	—	Atheroskler., Bronchitis	Periphere Art. sehr rigide. Anamnestisch im Vordergrund d. Beschwerd. Neuralgien i. Schultern und Armen.
7	„ Tro.	64	16 „	8,5 „	70, unregelmässig, jed. 4. 5. Schlag aussetzend, celer, puls. diff.	+	140	—	Atheroskler., Koronarsklerose	Periphere Arterien wie bei Fall 6.
8	„ Ko.	56	12 „	6 „	98, Zelerität wenig ausgesprochen	+	135	—	Atheroskler., Bronchitis	Periphere Arterien stark geschlängelt.
9	„ Bla.	50	12,5 „	9 „!	85, regelm., celer, puls. diff.	+	130	—	Atheroskler., Struma retrosternalis	Wie bei Fall 2.
10	„ Rin.	57	15 „	7,5 „	98, leicht unterdrückbar, Extrasystolen, celer	+	130	—	Atheroskler.	Wie bei Fall 2.
11	„ Jo.	64	13 „	6 „	70, celer	+	125	—	do.	Wie bei Fall 2.
12	„ Zwo.	43	11 „	6,5 „	81, celer	+	100/105	—	Aortitis	Periph. Art o. B. Vielfach bisher wegen Rheumatismus behandelt, keine Anhaltspunkte f. Lues.
13	„ Ro.	63	12 „	7,5 „	84, regelm., celer, puls. diff.	+	135	—	Atheroskler.	Vor 20 J. Gelenkrheumatismus. Mann Luetiker, sonst wie bei Fall 2.
14	Herr Ca.	62	14 „	5,5 „	72, regelm., Zelerität schwach angedeutet	+ (−)	100	—	do.	Vor 27 J. Lues. Seit 3 J. rheumat. Beschwerden. Nach Abschluss einer 4 wöch. hydrother. Behandl. Kapillarpuls n. mehr wahrzunehmen.
15	Frau Su.	63	13 „	7 „	80, regelm., celer	+	130	—	Atheroskler., Claudicatio intermittens	Vor 30 Jahren schwerer Gelenkrheumatismus, sonst wie bei Fall 2.
16	„ Wa.	55	11,5 „	5,5 „	86, celer	+	120	—	Atheroskler.	Vielfach wegen rheumat. Beschwerd. in Behandl.
17	„ Kos.	58	12 „	6 „	78, celer	+	140	—	Atheroskler., Diab. mellit.	Wie bei Fall 2.
18	„ Zo.	59	12,5 „	6,5 „	63, celer	+	90	—	Atheroskler.	Wie bei Fall 2.
19	„ Do.	45	13 „	7,5 „	78, celer	+	135	—	do.	Periphere Art. etwas rigider, sonst o. B.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nummer	Name	Alter	Röntgenmasse		Radialpuls	Kapillarpuls	Blutdruck nach Gärtner	Wassermann-sche Reaktion	Diagnose	Bemerkungen
			Herzbreite	Aortenbreite			mm Hg			
20	Frau Lo.	63	12,5 cm	7 cm	96, Zelerit. a. d. Radialis nicht sehr ausgesprochen	+	105	—	Atheroskler.	Wie bei Fall 2.
21	„ Esp.	55	13 „	7,5 „	83, regelm., celer, puls. diff.	+	95/100	—	do.	Vor 30 J. schwer. Gelenkrheuma. Radial. beiderseits hart, sonst o. B.
22	„ Rin.	51	13,5 „	7,5 „	85, regelm., celer	+	105	—	Atheroskler., Diab. mellit.	Vor 15 J. Gelenkrheum., im übrigen wie Fall 21.
23	„ Lew.	57	12 „	5,5 „	75, regelm., celer	+	110/115	—	Atheroskler.	Vor 3 J. Gelenkrheum., sonst wie Fall 21.
24	Herr Die.	47	15 „	7,5 „	74, regelm., keine eigentl. Zelerität, puls. diff.	+	90	—	Aortit. syphil.? Tabes dors., Atheroskler.	Vor 20 J. Lues. Potus zugegeben. Periph. Art. wie bei Fall 2.
25	Frau Ba.	50	14 „	7 „	77, Zelerität schwach angedeutet	+	95/100	+++	Atheroskler., Lues	Lues negiert. Ausser der Gefässerkrankg. keine nachweisbaren luet. Erscheinungen. Im übrig. wie bei Fall 2.
26	„ Schm.	50	12 „	6,75 „	80, regelm., celer	+	100/110	—	Atheroskler., Bronchitis	Wie bei Fall 2.
27	„ Näh.	34	12 „	6,5 „	57, regelm., celer	+	110	—	Aortitis, Bronchitis	Anamnestisch keine Anhaltspunkte für Lues, objektiv ebenfalls keine Erscheinungen nachzuweisen. Periph. A. o. B.
28	„ Rob.	60	13 „	6,5 „	55, regelm., celer	+	100/110	+++	Atheroskler.	Lues negiert. Objektiv auss. d. Gefässerkrankg. keine Erscheinung. Seit 3 J. wegen Rheum. vielfach behandelt. Periph. Arterien wie bei Fall 2.
29	„ Ro.	62	12 „	7,5 „	70, regelm., celer, puls. diff.	+	130	—	Atheroskler., Bronchitis	Wie bei Fall 2.
30	„ Wi.	37	11 „	7 „	78, regelm., celer	+	125	+++	Aortitis syphilitica	Anamnestisch Lues negiert. Periph. Art. o. B.
31	„ Mi.	52	12 „	8 „	98, regelm., celer	+	130	+++	Aortitis (Atherosklerose?)	Lues negiert. Vor 2 J. angebl. Gelenkrheum. Periphere Art. hart, aber nicht geschlängelt.
32	„ Tro.	52	13 „	6,5 „	66, leicht unregelmässig, celer	+	115	—	Atheroskler.	Vor 6 J. Gelenkrheum.? Seitdem vielfach wegen Rheumat. in Behandlg. Sonst wie bei Fall 2.
33	„ Wik.	62	12,5 „	6,5 „	80, regelm., celer	+	130	—	Atheroskler., Diab. mellit.	Wie bei Fall 2.
34	„ Scher.	48	14,5 „	7 „	75, regelm., celer	+	125	—	do.	Vielfach wegen Rheum. in Behandlg. Seit 1 J. Diab. mellit. Periph Art. auffallend starr und geschlängelt.
35	„ Gro.	55	13,5 „	7 „	90, leicht unregelmässig, celer, puls. diff.	+	125	+++	Aortitis, Atherosklerose	Lues negiert. Ausser der Gefässerkrankg. keine Anhaltspunkte f. Lues. Periphere Art. rigide.
36	„ Lo.	60	13,5 „	7 „	70, unregelmässig, celer	+	115	—	Atheroskler.	Seit 2 J. vielfach wegen rheum. Beschw. behand.
37	„ Mert.	41	11 „	5 „	80, regelm., celer	+	95/100	+++	Aortitis syphilitica	Lues negiert. Periphere Arterien o. B.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Zahlen	Name	Alter	Röntgenmasse Herzbreite	Röntgenmasse Aortenbreite	Radialpuls	Kapillarpuls	Blutdruck nach Gärtner mm Hg	Wassermannsche Reaktion	Diagnose	Bemerkungen
38	Frau Bra.	53	12 cm	6,5 cm	94, regelm., celer	+	120/125	—	Atheroskler.	In d. letzten Jahren vielfach wegen rheum. Beschwerden i. Behandlg. Periph. A. wie b. Fall 2.
39	„ Ja.	37	13,25„	7 „	72, etwas unregelmässig, celer	+	95	+++	Aortitis syphilitica	Lues negiert. Ausser der Gefässerkrankg. objekt. keine Anhaltspunkte. Periph. Arterien weich.
40	„ La.	43	12 „	8,5 „	64, regelm., celer, puls. diff.	+	90/95		Aortitis (syphilitica?), Bronchitis	Anamnestisch rheumat. Beschwerden. Lues negiert. Periph. A. weich.
41	„ No.	57	11 „	7 „	90, regelm., celer	+	95/100	—	Atheroskler., Bronchitis	Periphere Art. leicht geschlängelt, rigide.
42	„ Schw.	60	11,5 „	7,25„	88, regelm., celer	+	125	+++	Atheroskler., Aortitis	Wie bei Fall 40.
43	„ Schei.	49	11,5 „	8,25„	80, regelm., celer	+	95/100	—	Aortitis	Anamnest. für Lues keine Anhaltspunkte. Periph. Arterien weich.
44	„ Gi.,	53	12,5 „	5,5 „	76, regelm., celer	+	130	—	Atheroskler.	Seit Jahren wegen rheum. Beschwerd. i. Behandlg. Periph. Arterien hart.
45	„ Ser.	51	12 „	6,5 „	90, regelm., celer	+	95/100	—	do.	Wie bei Fall 44.
46	„ Paw.	48	13,5 „	8 „	80, regelm., celer, puls. diff.	+	90/95	—	do.	Seit 3 Woch. an Rheum. in der linken Schulter behandelt. Periphere Art. wenig geschlängelt.
47	„ Sith.	51	12,5 „	7 „	92, regelm., celer	+	95/100	—	Atheroskler., Bronchitis	Vor 20 J. schwerer Gelenkrheum., mehrfach Rückfälle, im übrigen wie bei Fall 2.
48	„ Berg.	49	12 „	6,5 „	88, regelm., celer	+	90/95	—	Atheroskler.	Wie bei Fall 2.
49	„ We.	35	12 „	6 „	73, regelm., celer	+	100	—	Aortitis?	Vielfach an Rheum. behandelt. Periph. Art. weich.
50	„ Kew.	67	11,5 „	5,5 „	92, sehr klein, Extrasystolen	+	120	—	Atheroskler., (Koronarsklerose?)	Seit Jahren wegen Rheum. i. Behandlung. Periph. Arterien auffallend hart und geschlängelt.

Ueberblicken wir die Tabelle, so findet sich darin einiges recht Bemerkenswerte. Es handelt sich, wie erwähnt, im wesentlichen um Frauen. Es sind das alles Frauen aus einer armen Bevölkerungsklasse, die sich in mühseliger Arbeit um die Existenz wehren muss. Uebermässiger Genuss von Fleisch ist da ausgeschlossen. Ich hebe das hervor, da das Fleischverbot bei Arteriosklerotikern eine so einseitige Rolle spielt. Potus war nur in einem Fall bei einem Manne nachzuweisen. In den übrigen Fällen ist er absolut auszuschliessen. Von irgend nennenswertem Nikotinabusus konnte in keinem Fall die Rede sein. Dagegen gibt der relativ häufige positive Ausfall der Wassermannschen Reaktion doch zu denken. Bei den beiden Männern war Lues zugegeben (Wassermannsche Reaktion negativ), also jedenfalls Lues für die Aetiologie der Erkrankung sehr stark in Rechnung zu ziehen. Dazu kämen 8 Fälle (25, 28, 30,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

31, 35, 37, 39, 42) mit positiver Wassermannscher Reaktion. Es sind also 20 pCt. der Fälle ätiologisch für Lues zu berücksichtigen. Freilich Grossstadtklientel, dabei ist aber zu betonen, dass sich ausser der Gefässerkrankung keinerlei Anhaltspunkte für Lues finden liessen. Von vornherein lässt sich aber der Charakter einer luetischen Aortitis gegenüber einer nichtluetischen Gefässerkrankung schwerlich mit Sicherheit bestimmen. Wenn man bedenkt, dass die in der Tabelle angeführten Fälle mehr oder minder vom Zufall zusammengewürfelt wurden und anamnestisch (abgesehen von 2 Fällen) keinerlei Anhaltspunkte für Lues gaben, erscheint es ein Fingerzeig mehr, in jedem Fall, in dem Veränderungen an der Aorta vermutet werden, unbekümmert um Lebensalter und äussere Umstände auf der Ausführung einer Wassermannschen Reaktion zu bestehen. Das kann für die Therapie von allergrösster Bedeutung werden.

Auf einen anderen praktisch wichtigen Punkt hat Oberndorfer (13) hingewiesen. In seiner Arbeit über die syphilitische Aortenerkrankung führt er unter anderem aus, dass bei der luetischen Aortitis neben den Vasa vasorum auch die Nerven der Adventitia im Anfangsstadium der Entzündung von Entzündungszellen umgeben sind. Ein Teil der Beschwerden bei luetischer Aortitis liesse sich dadurch erklären, dass auch in sie hinein Entzündungszellen dringen. Ob es sich bei der nichtluetischen Form der Aortenerkrankung um ähnliche Vorgänge handelt, weiss ich nicht. Ohne weiteres ist das nicht abzuweisen. Die Gefässkrisen im Sinne von Pal liessen sich so gut erklären. Geht man nämlich den häufigen „rheumatischen" Beschwerden älterer Leute nach, so findet man nicht selten mehr oder minder ausgesprochene Gefässveränderungen. Es sind das die so oft nicht bestimmt zu lokalisierenden „Rheumatismen", an denen vielgeschäftige Masseure ihr Brot verdienen, ohne wesentlichen Nutzen zu stiften. Dabei wird viel kostbare Zeit für eine rationelle Therapie vergeudet. Praktisch ergibt sich daraus die Folgerung, in jedem Fall von „Rheuma" oder wie das nun gerade benannt wird, Herz und Gefässe genau zu untersuchen, wie es bei anamnestischen Angaben über Gelenkrheumatismus längst geschieht.

Ferner der Kapillarpuls. Ein Blick auf die Tabelle zeigt, dass sich die Vermutung, bei deutlichem Kapillarpuls auch Veränderungen an der Aorta zu finden, im wesentlichen bestätigt findet. Diese lassen sich ja auch anders nachweisen, und allein wird man sich auf den Kapillarpuls nie verlassen dürfen. Er ist aber wohl geeignet, auf die richtige Fährte zu führen. Ich möchte dabei auf Fall 37 hinweisen. Radiologisch fand sich hier keine Verbreiterung des Aortenschattens. Es handelte sich um eine 37jährige, mittelgrosse, gut entwickelte Frau, die schon längere Zeit wegen „nervöser Brustbeschwerden" behandelt worden war und dabei immer mehr herunterkam. Anamnestisch waren keinerlei genauere Angaben zu erlangen. Objektiv fand sich bei der Frau am

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Herzen ein eigentümlich klingender 2. Aortenton, daneben deutlicher Kapillarpuls. Zu bemerken ist, dass die Frau keineswegs anämisch war. Diese beiden einzigen Anhaltspunkte führten zu dem Verdacht, dass es sich hier um das Anfangsstadium einer syphilitischen Aortenerkrankung handeln könne. Der stark positive Ausfall der Wassermann'schen Reaktion bestätigte die Vermutung. Die eingeleitete antisyphilitische Therapie brachte erhebliche Besserung. Es mögen hier vielleicht die ersten akuten Entzündungsvorgänge an der Aorta diese in ihrer Funktion in der Weise beeinflusst haben, dass der Effekt einer mehr oder minder starren Röhre erzielt wurde, der sich in der Peripherie in dem deutlichen Kapillarpuls erkennbar machte. Ob die Kapillaren an sich schon in diesem Fall krankhaft dilatiert waren, lässt sich schwer entscheiden.

In Fall 14 handelt es sich um einen 62jährigen Mann mit luetischer Vorgeschichte. Auch er war schon längere Zeit wegen rheumatischer Beschwerden in Behandlung gewesen. Am Herzen fand sich Hypertrophie des linken Ventrikels, über Spitze und Aorta leise systolische Geräusche, der 2. Aortenton war klingend. Es bestand deutlicher Kapillarpuls. Wassermannsche Reaktion negativ. Die peripheren Arterien waren rigide, der Radialpuls ohne Besonderheiten. Nach Einleitung einer antisyphilitischen Kur, welche durch physikalische Massnahmen unterstützt wurde, trat auch hier erhebliche Besserung ein. Nach vierwöchiger Behandlung war Kapillarpuls nicht mehr wahrzunehmen.

Ich habe das auch in anderen Fällen, bei denen der Befund am Herzen nichts Aussergewöhnliches ergab, mehrfach beobachtet. Ich möchte in solchen Fällen vasomotorische Störungen annehmen, die zu einer Erweiterung der Kapillaren führten und durch die eingeleitete physikalische Therapie beseitigt wurden. Es waren das aber keineswegs „nervöse" Kranke. Das subjektive Gefühl der Besserung ging mit der Wiederherstellung der normalen Funktion der Kapillaren Hand in Hand. Die anamnestischen Beschwerden solcher Patienten bestanden meist in Parästhesien und Schmerzempfindungen, die nie genau zu lokalisieren waren, bald hier, bald dort auftraten und den Kranken mehr unbequem als störend waren. Da es sich meist um Leute jenseits der Vierziger handelte, mögen sie der Ausdruck beginnender Gefässveränderungen sein. Auch Glaessner (14) spricht auf Grund seiner Untersuchung eine ähnliche Vermutung aus. Seine Untersuchungen sind mir erst nach Abschluss dieser Arbeit zugänglich geworden. Gerade solche Fälle lenken die Aufmerksamkeit auf die Peripherie und erwecken die Vorstellung, dass der normalen Funktion der Kapillaren für den Ablauf der Kreislaufregulierung eine wichtige Rolle zukommt und dem gesamten peripheren Arteriensystem doch eine grössere Selbstständigkeit gebührt, als man ihm zumessen will. Das erfahrungsgemäss frühe Auftreten von Arteriosklerose bei Syphilitikern konnte man, gestützt auf die mechanische Theorie von der Entstehung der Arteriosklerose, ebenfalls in dem

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Sinne erklären. Es erkrankt zunächst die Aorta. Für die in ihrer Funktion beeinträchtigte Aorta tritt die Peripherie ein. Dadurch erhöhte Inanspruchnahme und Abnutzung der Arterien, Uebergang zu diffuser Sklerose. Der grösseren Mehrzahl der Befunde nach scheint jedenfalls der linke Ventrikel bei syphilitischer Aortitis, wenn man von Komplikationen absieht, anfangs nicht in erheblicherem Masse zur Regulierung herangezogen zu werden.

Beim Studium der Aortenerkrankungen bekommt man es naturgemäss in der Mehrzahl der Fälle mit Arteriosklerotikern zu tun. Ist die Arteriosklerose diffuser entwickelt, so wird in dem starren Röhrensystem die Pulswelle mehr ruckweise durch die kleinsten Arterienäste nach der Peripherie befördert, sie gelangt so zu den Kapillaren und wird als Kapillarpuls erkennbar. Es mag in solchen Fällen der Kapillarpuls zu der Annahme einer diffusen Ausbreitung der sklerosierenden Prozesse berechtigen. In der Mehrzahl wird man mit einer unter Umständen erheblichen Erweiterung der Aorta zu rechnen haben.

Quincke (12) macht darauf aufmerksam, dass bei Kompensationsstörungen einer Aorteninsuffizienz der Kapillarpuls oft verwischt erscheint und erst mit dem Kräftigerwerden des linken Ventrikels wieder deutlich wird. Die gleiche Beobachtung kann man bei Arteriosklerotikern machen ohne Insuffizienz der Aortenklappen. Hier gibt die Beobachtung des Kapillarpulses oft ein recht feines Kriterium für die jeweilige Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels und therapeutisch verwertbare Anhaltspunkte. Das erfordert allerdings einige Uebung des Beobachters und eine dauernde Ueberwachung der Kranken.

Unter verwischtem Kapillarpuls wäre der Kapillarpuls zu verstehen, wie er manchesmal bei ganz Gesunden unter günstigen Umständen zu sehen ist. Bei deutlichem Kapillarpuls halte man sich das Erinnerungsbild des Kapillarpulses bei ausgesprochener Aorteninsuffizienz vor Augen. Der systolisch-diastolische Kontrast ist oft so scharf ausgeprägt, dass man die anämische Zone am Nagelbett direkt aufleuchten sieht.

Die Frage nach der Selbständigkeit der Peripherie als Triebkraft für den Kreislauf möchte ich weniger in einer aktiven systolisch-diastolischen Tätigkeit der Arterien gelöst sehen. Sie mag eher in einer Tätigkeit gelegen sein, die unter bestimmten Bedingungen regulierend eingreift und in einer peristaltischen, der Pulswelle nachrückenden, vom Zentrum nach der Peripherie fortschreitenden Bewegung ihren Ausdruck findet. Eine derartige Peristaltik entspricht auch viel mehr den Bewegungen, die wir sonst bei Organen mit glatter Muskulatur wahrnehmen. Daneben bleibt die Aufgabe der Gefässmuskulatur zur Aufrechterhaltung des Gefässtonus ganz zu recht bestehen. Beide Aufgaben lassen sich wohl vereinigen.

Eine vereinzelte in diesem Sinne gemachte Beobachtung mag wenig massgebend sein, immerhin gibt sie vielleicht Richtpunkte für die Lösung dieser sehr verwickelten Vorgänge.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Auf Grund meiner Beobachtungen möchte ich empfehlen, dem Kapillarpuls grössere Beachtung zu schenken, als es im allgemeinen geschieht. Der deutlich erkennbare Kapillarpuls ist der Ausdruck einer erhöhten Inanspruchnahme des linken Ventrikels und des arteriellen Gefässgebietes mit allen ihren Folgerungen für den Gesamtkreislauf. Wo wir ihn sehen, weist er auf Störungen hin, die eine sorgfältige Kontrolle aller, auch der kleinsten, für den regelrechten Ablauf der Blutbewegung und Blutverteilung in Betracht kommenden Faktoren nötig machen. So aufgefasst wird uns seine Beobachtung in einer prophylaktischen Tätigkeit bei der Bekämpfung der Kreislauferkrankungen im Sinne Grassmanns (1) unterstützen. Die Fälle mit positivem Kapillarpuls bedürfen einer ganz besonderen Ueberwachung. Die Beobachtung und richtige Einschätzung des Kapillarpulses verlangt zwar einige Uebung, aber die aufgewandte Mühe lohnt sich reichlich, da sie auch für die Therapie wichtige Anhaltspunkte gibt.

Literatur.

1) Grassmann, Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 45. S. 2503. — 2) Stadler, Die Klinik der syphilitischen Aortenerkrankung. Arb. a. d. med. Klinik zu Leipzig. 1912. H. 1. — 3) E. Romberg, Ueber Arteriosklerose. Verh. d. 21. Kongr. f. inn. Med. 1904. — 4) Hasebroek, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 77. S. 351ff. — 5) Bier, Virchows Arch. Bd. 147 u. 153. — 6) Grützner, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 89. S. 133ff. — 7) Matthes, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 89. S. 381ff. — 8) v. Bezold u. Gscheidlen, Unters. a. d. phys. Laborat. in Würzburg. 1867. S. 347. — 9) Schiff, Arch. f. phys. Heilk. Bd. 13. S. 512; Gesammelte Beitr. Bd. 1. S. 131. — 10) Goltz u. Ewald, Pflügers Archiv. Bd. 63. S. 362. — 11) Quincke, Berliner klin. Wochenschr. Bd. 5. S. 357ff. — 12) Quincke, Berliner klin. Wochenschr. Bd. 27. S. 265ff. — 13) Oberndorfer, Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 10. S. 505 ff. — 14) Glaessner, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 97. S. 83ff. — 15) v. Noorden, Charité-Annalen. Jahrg. 15. 1890. S. 188ff.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

V.

Aus der 1. inneren Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses zu Berlin (Prof. Kuttner).

Was leistet die pharmakologische Prüfung in der Diagnostik der Störungen im vegetativen Nervensystem?

Von

Dr. **Gerhard Lehmann.**

Eppinger und Hess waren die ersten, die systematisch die Ergebnisse der experimentellen Pharmakologie auf das Krankenbett übertragen und die ganze Frage der Vagotonie und Sympathikotonie in Fluss gebracht haben. Wenn wir auch in der Zwischenzeit gelernt haben, manche der damals aufgestellten Behauptungen einzuschränken und in Sonderheit den strengen Antagonismus zwischen Sympathikus- und erweitertem Vagussystem in der damals formulierten strengen Form nicht anerkennen können, so wird doch jeder, der sich mit diesen Fragen beschäftigt hat, zugeben müssen, dass wir durch diese Betrachtungsweise ganz neue Einblicke in grosse Krankheitsgruppen, besonders in das Heer der Organneurosen, getan haben.

Sollte es sich wirklich bewahrheiten, um nur zwei aus der Unzahl der Beispiele herauszugreifen, dass wir, wie Eppinger und Hess annehmen, in der Krise eines Pneumonikers und im Serumexanthem eines Diphtheriekranken nichts anderes als eine Vagusreizung, als die erhöhte Reaktion eines zur Vagotonie disponierten Individuums zu betrachten haben, so würden sich neue therapeutische Ausblicke eröffnen und alte, am Krankenbett schon längst erprobte, therapeutische Tatsachen ihre Bestätigung finden.

Jede Betrachtungsweise von einem fixierten Standpunkt aus ist aber einseitig und gibt ganz bestimmte, begrenzte Bilder, zumal man leicht in den begreiflichen Fehler verfällt, von diesem einen Gesichtspunkt aus möglichst viel, womöglich alles sehen und erklären zu wollen.

Eine solche Beurteilung kann fördernd sein für das Verständnis einer Erkrankung und mag zu Recht bestehen bei festgelegten Krankheitsbildern, kann aber leicht auf Irrwege führen, wenn es sich um noch so unbestimmte Begriffe wie die Vagotonie und Sympathikotonie handelt. Statt an Serien von Krankheitsfällen der verschiedensten Art neben den üblichen Untersuchungsmethoden vorläufig nur die etwa vorhandenen Stigmata des vegetativen Nervensystems einzutragen und an Hunderten

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

von Fällen derselben Art die Symptome herauszuschälen, die auf Grund der pharmakologischen Prüfung dem Vagus und Sympathikus zur Last fallen, spricht man schon jetzt recht häufig von Vagotonie und Sympathikotonie und verbindet damit nicht den Begriff von Symptomen, sondern von ganz bestimmten Krankheitsbildern.

Fast scheint man sich dabei in einem Circulus vitiosus zu befinden: Man wollte das Heer der funktionellen Erkrankungen in Störungen des vegetativen Nervensystems auflösen und ist im Begriff, einen viel grösseren Komplex der verschiedensten Krankheiten unter dem Sammelnamen Vagotonie und Sympathikotonie zusammenzudrängen.

Sicherlich gibt es Individuen, die ganz im Sinne von Eppinger und Hess den Namen Vagotoniker verdienen und bei denen viele Krankheitssymptome ungezwungen durch Störung im vegetativen Nervensystem erklärt werden können, anderseits aber wissen wir und glauben, wie an an einer späteren Stelle auseinandergesetzt werden soll, auch beweisen zu können, dass jeder Mensch in der Jugend, auch der, welcher uns bisher als gesund und normal galt, irgend ein Stigma aufweist und eine deutliche Reaktion auf eines der für diese Prüfungen gebräuchlichen Pharmaka gibt.

Die daraus sich ergebende Folgerung, dass dann eben — wenn die pharmakologische Prüfung massgebend ist — fast kein Mensch ein normales vegetatives Nervensystem besitze, hat praktisch keine Berechtigung; am Krankenbett können wir jedenfalls mit diesen Voraussetzungen nichts anfangen, und ich glaube, dass eine Verallgemeinerung dieser Begriffe am wenigsten im Sinne der um dieses Gebiet so verdienten Autoren Eppinger und Hess wäre.

Um eine Störung im vegetativen Nervensystem nachzuweisen, stehen uns zwei Wege zur Verfügung: Wir suchen erstens bei unseren Patienten nach Stigmata, die als Symptome bzw. Folge dieser Störung aufgefasst werden könnten (Glanzauge, abnormer Schweiss, spastische Obstipationen u. a.), und geben ihm andererseits bestimmte Pharmaka, die eine Lähmung bzw. Reizung des Vagus oder Sympathikus herbeiführen.

Das Nächstliegende ist es, dem ersten Weg zu folgen und bei dem für diese Untersuchung in Betracht kommenden Fällen nach Stigmata zu suchen. Sind solche in genügender und überzeugender Menge vorhanden, so erscheint eine pharmakologische Prüfung durchaus nicht unumgänglich notwendig. Eine solche käme besonders erst in Frage, wenn das eine oder andere Symptom wohl auf eine Störung im Vagus oder Sympathikus hindeutet, aber schliesslich auch anders erklärt werden könnte.

Tatsächlich wird es sich gewöhnlich um Fälle dieser Art handeln. Die Zahl der absolut klaren Fälle aber ist eine verhältnismässig sehr geringe.

In der Regel stösst die Beurteilung solcher Kranken auf Grund einer rein äusserlichen Untersuchung auf erhebliche Schwierigkeiten.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Zwischen einem hellen Auge und einem Sympathikusglanzauge sind fliessende Uebergänge und Pulsverlangsamung, Pulsbeschleunigung, Obstipation und Diarrhoe sind von recht vielen, differenten Dingen abhängig.

Hauptsächlich für diese, in diagnostischer Beziehung so überaus schwierigen Fälle, würden wir die pharmakologische Prüfung heranzuziehen haben, ja sie würde uns ausschlaggebend für die Diagnose sein, vorausgesetzt, dass sie auch absolut zuverlässig wäre.

Erfüllt nun die pharmakologische Prüfung diese unsere Erwartung?

Ehe man den Begriff der Hyperazidität und Hyperchlorhydrie festlegte und es unternahm, diese Funktionsstörung diagnostisch zu verwerten, musste man sich erst einen Einblick von dem normalen Ablauf der Sekretionstätigkeit des Magens verschaffen, musste man erst durch zahlreiche Untersuchungen am Gesunden feststellen, unter welchen Bedingungen man berechtigt sei, von einer normalen Azidität, von einer Euchlorhydrie zu sprechen.

Aehnliche Erwägungen waren die Veranlassung, mich zunächst in einer grösseren Untersuchungsreihe darüber zu orientieren, wie anscheinend Gesunde und Kranke der verschiedensten Art, die keine Symptome von Störungen im vegetativen Nervensystem zeigten, auf die Verabreichung der für die Prüfung des vegetativen Nervensystems empfohlenen Pharmaka reagierten.

Die Lösung dieser Vorfrage hielt ich für um so notwendiger, als mir bei meinen Untersuchungen über „Ulcus ventriculi und vegetatives Nervensystem“ die pharmakologische Prüfung, die mir oft ausschlaggebend für die Diagnose „gestört oder nicht gestört im vegetativen Nervensystem“ sein musste, keineswegs immer zuverlässig erschien.

Die pharmakologische Prüfung des vegetativen Nervensystems besteht, um es in aller Kürze zusammenzufassen, darin, dass man dem Patienten bestimmte Pharmaka einverleibt, die eine Reizung bzw. Lähmung des Vagus oder Sympathikus herbeiführen.

Wir prüfen dabei die Reaktion an sich, ob stark, ob schwach, und hoffen, durch Reizung dieser Nerven irgendwelche Symptome, die uns sonst als Zeichen einer bestimmten Krankheit imponieren, auslösen zu können. Wieweit dieser Einfluss sich geltend macht, geht am besten daraus hervor, dass es Eppinger und Hess gelang, bei Tabikern gastrische Krisen, bei Astmathikern dyspnoische Anfälle durch Pilokarpin hervorzurufen.

Wie wir, um einen Vergleich zu gebrauchen, unsern Kranken mit negativem Wassermann aber mit Luesverdacht eine provokatorische Hg- oder Salvarsaninjektion geben, um durch Mobilisierung alter Spirochätennester einen Umschlag der Reaktion und eine richtige Diagnose zu erhalten, so injizieren wir unseren Vagotonieverdächtigen diese Gifte, um latente Symptome temporär manifest zu machen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Da es mir ja auf eine Nachprüfung bzw. kritische Beleuchtung der bis jetzt gehandhabten Methodik ankam, gab ich die Pharmaka in der bisher üblichen Weise, d. h. ich injizierte als Vagusreizer Pilokarpin $^3/_4$—1 cg, als Vaguslähmer Atropin 1 mg und als Sympathikusreizer Adrenalin $^3/_4$—1 mg und belastete bei letzterer Prüfung drei Stunden vor der Injektion den Kohlehydratstoffwechsel mit 100 g Traubenzucker.

Für die Stärke der Dosis war uns das Körpergewicht und der ganze Zustand des Patienten massgebend.

Zwischen den einzelnen Prüfungen liessen wir zwei, mindestens aber einen Tag vergehen. Diese Art der Handhabung ist entschieden ratsam, um unerwünschte, zu starke Reaktionen zu verhüten.

Die pharmakologische Prüfung des vegetativen Nervensystems wurde an über 200 Individuen mit insgesamt etwa 700 Injektionen angestellt.

Da ich im Laufe meiner Untersuchungen zu der Ansicht kam, dass es sich bei ausgesprochenen Störungen im vegetativen Nervensystem sehr oft um allgemein innersekretorische Störungen handelt, habe ich bei etwa 50 Kranken, hauptsächlich Patienten mit Magengeschwüren, diesbezügliche Untersuchungen (alimentäre Glykosurie, Blutzucker, Phlorizindiabetes, Blutbild, Blutgerinnung ev. Purinstoffwechsel) soweit sie mir eine Klärung in diesen interessanten Fragen erhoffen liessen, ausgeführt. Es wird darüber an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.

An weiteren etwa 50 Individuen wurden die Injektionen teils nur mit Pilokarpin, teils nur mit Pilokarpin und Adrenalin mehrmals zu verschiedenen Zeiten und unter ganz anderen Gesichtspunkten angestellt. Diese Versuche sind noch nicht soweit abgeschlossen, dass ich schon heute darüber berichten möchte.

Dagegen wurden bei den 100 Patienten, die in folgenden Tabellen eingetragen sind, die pharmakologische Prüfung des vegetativen Nervensystems in der bisher üblichen Weise vollständig mit Pilokarpin, Atropin und Adrenalin durchgeführt.

Die Untersuchung von „Gesunden" habe ich an mir selbst und hauptsächlich an Kollegen, die sich dazu bereit erklärten, angestellt. Die Kranken, bei denen diese Prüfung durchgeführt wurde, standen alle in mehrwöchiger klinischer Behandlung. Neben den üblichen Untersuchungsmethoden wurde besonders nach Stigmata des vegetativen Nervensystems gefahndet und, soweit diese vorhanden waren, in die Rubrik C der folgenden Tabellen eingetragen.

Die Zusammenstellung in den folgenden Tabellen erscheint mir deshalb von besonderem Interesse, weil die darin aufgeführten Fälle nicht nach dem Ergebnis der pharmakologischen Prüfung zusammengestellt sind und weil zu diesen Untersuchungen nicht nur solche Individuen herangezogen wurden, bei denen von vornherein ein gestörtes vegetatives Nervensystem anzunehmen war. Es wurde vielmehr bei den verschiedensten Kranken, bei denen nicht äussere Gründe dagegen sprachen, die betreffende pharmakologische Prüfung angestellt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nummer	Name, Alter, Geschlecht	Diagnose	Anamnese und Stigmata des vegetativen Nervensystems	Pilokarpin	Atropin	Adrenalin
	A	B	C	D	E	F
1	R., 15 J., w.	Mitralinsuffizienz	Tremor man. +, Dermograph. dilat. +, adenoide Vegetat. Zungenfollikel sehr gross	+	—	+
2	L., 16 J., w.	Appendizitis	Tremor man. +, Dermograph. dilat. +	+	+	—
3	W., 16 J., w.	Ulcus ventriculi	Rachenreflexe aufgehob., relat. Lymphozyt.	+	—	—
4	B., 16 J., w.	Basedow	Eltern sehr nervös, alimentäre Glykos. —, Phlorizindiab. 4,45, Möbius +, Kocher +	—	—	—
5	B., 17 J., w.	Hypothyreoidism.	Blutgerinnung 6 Minuten	—	—	+
6	K., 18 J., m.	gesund	ohne Besonderheiten	+	—	—
7	Kl., 18 J., w.	Angina	ohne Besonderheiten	+ +	—	—
8	O., 18 J., w.	Asthenia univers.	Tremor +, Dermograph. dil. +, menstruelle Störungen	+ + +	—	—
9	B., 18 J., w.	gesund	ohne Besonderheiten	+	—	—
10	W., 18 J., w.	Arthritis gonorrh.	Gesteig. Reflexe, sehr nervös, Vater Paralyse +	+ + +	—	+
11	W., 18 J., w.	Nephritis luetica	beide Eltern an Lues +, stets kränklich	+ + +	—	—
12	H., 18 J., w.	Ulkusverdacht	keine motorische Störung, keine Hyperazidität	+ +	+	—
13	W., 18 J., w.	Kolitis	Rosenbach +, leichter Dermograph. dilat.	+ +	+	—
14	H., 18 J., w.	Lues II	aus gesund. Familie, vorh. stets völlig gesund	+	—	—
15	L., 18 J., w.	Appendizitis	nie krank, stets gesund, nicht nervös	+	—	—
16	G., 19 J., w.	Gastritis	stets vorher gesund	+ +	+	+
17	H., 19 J., w.	Ulkusverdacht	vorher stets gesund, Dermograph. dilat. +	+ +	—	—
18	M., 19 J., w.	Thrombophlebitis	Glanzauge +, Rachenreflexe —, Dermograph. dil. +, Periodenstörungen	+	—	—
19	P., 19 J., w.	Mitralinsuffizienz	Tremor man. +, Dermograph. dil. +, vor 10 Jahren Gelenkrheumatismus	+	+	—
20	K., 19 J., w.	Polyarthritis	vorher stets gesund	+	—	—
21	G., 20 J., w.	Ulkusverdacht	sehr nervös, Tremor man. et palp. +, leichte Struma, Puls frequent, aliment. Glykos. —	+	—	+
22	K., 20 J., w.	gesund	ohne Besonderheiten	+	—	+
23	C., 20 J., w.	Pleuritis	Glanzauge, Tremor man. +, Periodenstörung.	+ +	+	+
24	S., 20 J., w.	Mitralinsuffizienz	vor 2 Jahren Struma exstirp., Tremor + + +, Dermograph. + + +, relative Lymphozytose, Exophthalmus	+ +	+	+
25	M., 20 J., w.	Arthritis gen.	bis dahin stets gesund, geringes Glanzauge	+	—	—
26	L., 20 J., w.	Ulcus ventriculi	keine Hyperazidität, Makroretention, relative Lymphozytose, alimentäre Glykosurie —	+	—	—
27	S., 21 J., m.	gesund	ohne Besonderheiten	+ +	—	—
28	Z., 21 J., w.	Ulcus ventriculi	Glanzauge, Hyperazidität, relat. Lymphozyt.	+	—	—
29	F., 22 J., w.	Spitzenkatarrh	nie krank bis vor einem halben Jahre, Glanzauge, Tremor man. + +	+	—	—
30	G., 22 J., w.	Lues	Hypertrophie der Gaumentonsille, adenoide Vegetationen	+	—	—
31	K., 22 J., w.	Thyreoidismus	Dermograph. dil. +, Herzklopf., Tremor + +, Glanzauge, Struma, relative Lymphozytose	+ +	—	+
32	R., 22 J., w.	Ulkusverdacht	Dermograph., Tremor, keine Hyperazidität	+	—	—
33	O., 22 J., w.	Melancholie	Mutter geisteskrank, ebenso drei Schwestern, leichte Struma, Tremor, Dermograph.	+ +	+	—
34	Z., 22 J., m.	gesund	ohne Besonderheiten	+ +	—	+
35	P., 23 J., w.	Mitralinsuffizienz	vor 10 Jahren wegen Ulkus operiert, jetzt beschwerdefrei, Glanzauge	+	—	—
36	R., 23 J., w.	Spitzenkatarrh	Tremor +, Glanzauge +, angedeutete Struma	+ + +	—	—
37	St., 23 J., w.	Ulkusverdacht	Mutter Gallensteinleiden, stets sehr bleichsüchtig, normale Säurewerte	+	—	—
38	B., 23 J., w.	Lungeninfarkt	ohne Besonderheiten	+	+	—
39	D., 24 J., w.	Spitzenaffektion	sehr nervös, Tremor palpebrar. + +	+	—	—
40	R., 24 J., w.	Neurasthenie	Mutter geisteskrank, Periodenstörung., Schreikrämpfe	+	—	—
41	R., 24 J., w.	Asthenia univers.	Habitus asthenicus, adenoide Vegetationen, Schwellung der Unterschenkel	+	—	—

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nummer	Name, Alter, Geschlecht	Diagnose	Anamnese und Stigmata des vegetativen Nervensystems	Pilokarpin	Atropin	Adrenalin
	A	B	C	D	E	F
42	R., 24 J., w.	Tuberculosis pulmonum	sehr nervös, Trem. ++, Dermograph. ++, Obstipation	+++	—	+
43	R., 25 J., w.	Spitzenkatarrh	Dysmenorrhoe, Dermograph. +	+	+	—
44	K., 25 J., w.	Lues	ohne Besonderheiten	++	—	+
45	M., 25 J., w.	Pleuritis sicca	stets gesund, ohne Besonderheiten	++	—	—
46	G., 25 J., w.	Ulkusverdacht	Hyperazidität	++	—	—
47	C., 27 J., w.	Tuberculosis pulmonum	Exophthalmus, leichte Struma	++	—	—
48	W., 27 J., w.	Polyarthritis	Patellarreflex ++, Gaumenreflex —, Kornealreflex —, Dermograph. dil. +	++	—	—
49	R., 28 J., w.	Erschöpfungszust.	Habitus asthenicus	+	—	+
50	G., 28 J., w.	Enteritis	sehr nervös	++	+	—
51	H., 28 J., w.	Cholezystitis	Exophthalmus +, Tremor man. —, aliment. Glykosurie —	+++	—	—
52	M., 29 J., w.	oper. Struma	Exophthalm., Phloridzindiab. 7,6, Dermograph. dil. +, Herzklopfen +, Tremor man. ++	+	+	—
53	Z., 30 J., w.	Ausfallserscheinungen n. Ovariektomie	sehr nervös, Dermograph. +, vasomotorische Störungen, Rachenreflexe aufgehoben	+	—	+
54	F., 30 J., w.	Arthritis	sehr nervös, Herzklopfen	++	—	+
55	K., 30 J., w.	Basedow	Tremor man. palp. ++, Dermograph. dil. +, Möbius +, aliment. Glykos. —, Phloridzindiabetes 4,64	+	+	+
56	G., 30 J., w.	Ulkusverdacht	sehr nervös	+	—	—
57	R., 30 J., w.	do.	normale Säurewerte	++	—	—
58	Pf., 30 J., w.	Gastritis	normale Säurewerte, sehr nervös	++	+	+
59	R., 31 J., w.	Nephrolithiasis	von 7 Jahren Appendizitisoperation, heftige Schmerzen, Obstipation	—	—	—
60	B., 33 J., w.	Neurasthenie	Rosenbach +, Dermograph. +, Tremor man. +, Schweiss +	++	—	—
61	J., 33 J., w.	Ulcus ventriculi	sehr nervös, Blutbrechen, drittes Rezidiv, Hyperchlorhydrie	+	—	+
62	D., 33 J., w.	do.	normale Säurewerte	+	+	—
63	F., 34 J., w.	Kyphoskoliose	sehr nervös, Tremor man. +	+	+	—
64	L., 34 J., w.	Neurasthenie	früher stets gesund, seit 5 Wochen viel Kopfschmerzen, Angstgefühl, Dermograph. ++	+	—	—
65	S., 34 J., w.	Neurasth. gravis	sehr nervös, Dermogr. +, vasomot. Störung.	+	+	—
66	D., 34 J., w.	Gastroplegie	nie magenkrank, Tremor man. +, Obstipation +, Röntgen: Ptosis ventriculi	+	—	—
67	L., 35 J., w.	Thyreoidismus	Dermograph. ++, Tremor ++, Exophthalmus, aliment. Glykos. —, relat. Lymphozyt.	++	—	+
68	R., 35 J., w	Arthritis urica	Purinstoffwechsel +, Eltern gesund	+	—	—
69	I., 36 J., w.	do.	Eltern sehr nervös, selbst sehr nervös, Purinstoffwechsel +, Tremor +	+++	—	—
70	P., 38 J., w.	Neurasthenie	Obstipation ++, stets sehr langsamer Puls	+	—	—
71	I., 38 J., w.	Tabes	früher stets gesund, jetzt ausgebildetes Bild der Tabes	+	—	—
72	S., 39 J., w.	Metastasen nach Carcin. mammae	früher stets gesund, vor 2 Jahren Mammaoperation	+++	—	—
73	E., 39 J., w.	Colitis chronica	sehr nervös, Tremor +, Abgang von viel Schleim im Stuhl	+	+	+
74	Pf., 48 J., w.	Myokarditis	Tremor +, Dermograph. +	+	—	—
75	Pr., 49 J., w.	Polyarthritis	stets gesund, Mutter an Gallensteinen gestorben, Obstipation	+++	—	—
76	H., 49 J., w.	Cholezystitis	Skleral-, Korneal- und Gaumenreflex —, Patellarreflex +	+	—	—
77	St., 51 J., w.	Neurasthenie	Stellwag +, sonst ohne Besonderheiten	++	—	—
78	S., 53 J., w.	gesund	ohne Besonderheiten	+	—	—

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nummer	Name, Alter, Geschlecht	Diagnose	Anamnese und Stigmata des vegetativen Nervensystems	Pilokarpin	Atropin	Adrenalin
	A	B	C	D	E	F
79	Sp., 53 J., w.	Cholezystitis	Obstipation +, Granulierung des Rachens	—	—	—
80	S., 53 J., w.	Migräne	sehr nervös	+ + +	—	—
81	C., 54 J., w.	Carcinoma ventr.	Dermograph. +, Tremor palpebrar. +	+ +	—	—
82	M, 55 J., w.	Asthma bronch.	Dyspnoische Anfälle, Tremor +	+ +	—	+
83	H., 58 J., w.	Gastrog. Diarrhöe	vorher nie krank, sonst ohne Besonderheiten	—	—	—
84	Z., 58 J., w.	Carcinoma coli	nie vorher krank	—	—	—
85	F., 59 J., w.	Neurasthenie	Rachen- und Gaumenreflexe fehlen	—	—	—
86	Tr., 59 J., w.	Hinterseitenstrangerkrankung	stets gesund, bis vor $^1/_4$ Jahr	+ +	—	—
87	P., 59 J, w.	Arthritis i. r. Knie	Reflexe gesteigert, sonst ohne Besonderheiten	+ + +	—	—
88	S., 59 J, w.	Carcinoma recti	stets gesund	+ + +	—	—
89	K., 60 J, w.	Ulcus cruris	nicht nervös	—	—	—
90	S., 61 J, w.	Sklerodermie	niemals krank	—	—	—
91	M., 61 J., w.	Arthritis urica	seit 1 Jahr Reissen, Harnsäureretention + +	+	+	—
92	M., 62 J., w.	Verdacht auf Magenkarzinom	früh. stets gesund, seit $^1/_4$ Jahr Magenkrämpfe	+	—	—
93	Z, 62 J., w.	Hyperchlorhydrie	Tremor man. +	—	—	—
94	K., 64 J, w.	Karzinom d. Perit	stets gesund	—	+	—
95	B, 64 J., w.	Arthritis urica	nicht nervös, Harnsäureretention +	—	—	—
96	L., 66 J., w.	Carcinoma ventr.	nie früh. krank, seit $^1/_2$ Jahr Magenschmerzen	—	—	—
97	E., 68 J., w.	Arthritis chronica	sehr nervös	+	—	—
98	P., 74 J., w.	Karzinom d. Perit.	nie vorher krank	+	+	+
99	R., 77 J., w.	Zystitis	stets gesund	+ +	—	—
100	L., 79 J., w.	Blasendivertikel	als junges Mädchen viel Magenschmerzen	+ +	—	—

Für die Beurteilung der Reaktionen waren uns Angaben der v. Bergmannschen Klinik massgebend, die mit denen anderer Untersucher übereinstimmen.

Pilokarpin.

Die Versuche mit Pilokarpin wurden mit einer Dosis von 0,8 bis 1 cg an 100 Patienten angestellt. Obgleich wir das Pilokarpin als pulsverlangsamend aus Tierversuchen kennen, so sahen doch schon Eppinger und Hess am Menschen fast nie eine wirkliche Verlangsamung der Schlagfolge des Herzens. Bauer stellte sogar wiederholt eine Beschleunigung des Pulses fest, konnte aber keine Erklärung dafür finden.

Auch ich habe, um mir ein eigenes Urteil zu bilden, in meinen ersten 30 Pilokarpinversuchen genau auf die Schlagfolge des Herzens geachtet. Niemals konnte ich eine ausgesprochene Wirkung, insonderheit nie eine ausgesprochene Verlangsamung feststellen. Die wenigen Fälle, bei denen ich eine Beschleunigung von 15 bis 20 Schlägen pro Minute beobachtete, zeichneten sich auch schon so durch eine sehr starke Reaktion, Speichelfluss, stärkster Schweiss, Aufgeregtsein aus. Ich glaubte mir diese Pulsbeschleunigung bezw. das Fehlen der Verlangsamung ungezwungen in der Weise erklären zu können, dass die pulsverlangsamende Wirkung des Pilokarpins beim Menschen, wenn überhaupt vorhanden, sehr gering ist und bei sensiblen, neuropathischen Individuen von der

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

durch Schmerzen, Angstgefühl hervorgerufenen Pulsbeschleunigung kompensiert oder übertroffen wird.

Auf jeden Fall sind die Veränderungen in der Schlagfolge des Herzens nach Pilokarpin so gering, dass sie uns ohne Bedeutung für die Beurteilung der Reaktion sein können. Ich habe deshalb später, wie auch die anderen Untersucher, auf die Pulszahl bei meinen Pilokarpinversuchen keine Rücksicht genommen.

Dagegen waren uns Schweiss, Speichel neben Magen-Darmsymptomen u. a. für die Stärke der Reaktion massgebend. Den Angaben von v. Bergmann folgend, musste die Menge des Speichels mindestens 75 ccm betragen, um in Berücksichtigung der übrigen Symptome als + zu gelten.

Um einigermassen exakte Zahlen und Vergleichswerte zu erhalten, bezeichnete ich Speichel von 80 bis 200 ccm und starkem Schweiss als +, von 200 bis 300 ccm und Schweiss als ++ und über 300 als +++.

Es erübrigt sich wohl hinzufügen, dass wir auf die Gesamtheit der Symptome das Schwergewicht legten, und dass wir z. B. eine Speichelmenge von 120 ccm ohne jeden Schweiss und ohne jede Allgemeinsymptome — was übrigens nur ein einziges Mal vorkam — als negativ bezeichneten, während wir ein anderes Mal eine Speichelmenge von nur 150 ccm, die mit starkem Erbrechen und schwerem Angstgefühl einherging, als ++ in unsere Tabellen eintrugen. Schweiss und Speichel sind die fast nie fehlenden Kardinalsymptome bei einer positiven Pilokarpinreaktion. Nur in 2 von 100 Fällen sahen wir Speichel ohne Schweisssekretion auftreten, während das Umgekehrte nie festgestellt wurde, jedenfalls ging die Intensität der Schweiss- und Speichelsekretion keineswegs immer Hand in Hand. Ebenso wie der Speichel, dessen Menge in einem Fall 550 ccm erreichte, so kann auch der Schweissausbruch ein ganz enormer sein. Das nicht so selten auftretende Kältegefühl wird wohl auf die dem Schweiss folgende Abkühlung zurückzuführen sein.

Druck und Brennen in der Magengegend, das sich oft bis zu heftigen Schmerzen steigerte, wurde in 11 pCt., Uebelkeit und Brechreiz in 10 pCt. der Fälle angegeben, 6 mal trat heftiges Erbrechen ein und in einem Falle beobachtete ich im Anschluss an die Pilokarpinreaktion profuse Diarrhöen, die wohl auf eine erhöhte Darmperistaltik zurückzuführen sind.

Man kann also Erscheinungen vom Magendarmtraktus relativ häufig beobachten. Auf eine Erklärung dieser Symptome, insonderheit auf die Frage, ob es sich in diesen Fällen um Magendarmkranke gehandelt hat, soll an einer späteren Stelle dieser Arbeit eingegangen werden.

Seltener wurden Herzklopfen, Schwindel, Flimmern vor den Augen beobachtet und in einem Falle trat ein sehr lästiger Akkommodationskrampf des Sphincter iridis ein.

Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Im grossen und ganzen kann man sagen, dass die Reaktion um so intensiver war, je früher sie eintrat.

Ein Blick auf die Rubrik D unserer Tabelle zeigt uns nun, dass 13 pCt. —, 47 pCt. +, 28 pCt. ++, 12 pCt. +++ nach Pilokarpin reagierten. Auffallend ist, dass von den 13 Patienten, die jede Reaktion auf Pilokarpin vermissen lassen, 10, d. h. 76,92 pCt., das 50. Lebensjahr überschritten haben. Der Schluss, dass eine negative Pilokarpinreaktion ein Charakteristikum des Alters sei, wäre verfehlt, denn von 24 Patienten, die jenseits des 50. Lebensjahres standen, gaben 14, d. h. 58,33 pCt., eine positive Reaktion. Trotzdem aber bleibt bestehen, dass fast die Hälfte 41,67 pCt. (10 von 24 Patienten) gar nicht auf Pilokarpin reagierten, und dass wir darum das höhere Alter als wenig empfänglich für Pilokarpin ansprechen müssen. Im Gegensatz dazu sehen wir, dass von 76 Patienten, die diesseits des 50. Lebenjahres standen, nur 3, d. h. 3,95 pCt., eine negative Pilokarpinreaktion gaben.

Diese interessante Tatsache wird es rechtfertigen, dass ich die Krankengeschichten dieser 3 Individuen, die trotz ihrer Jugend jegliche Reaktion auf Pilokarpin vermissen lassen, in aller Kürze hier anführe.

Ch. B., Näherin, 16 Jahre. — Diagnose: Hyperthyreoidismus. — Anamnese: Eltern sehr nervös, eine Tante hat Kropf. Als Kind stets gesund, mit 12 Jahren erste Periode, stets regelmässig, alle 4 Wochen, 2—3 Tage dauernd, ohne Schmerzen. Seit dem 14. Jahre bleichsüchtig. Seit 4 Wochen Herzklopfen, Angstgefühl, merkt seit 3 Wochen das Anschwellen ihres Halses. Seit dieser Zeit unbestimmte Schmerzen im Leib und hartnäckige Diarrhöen. — Status: Mittelgross, leidlicher Ernährungszustand, blasse Hautfarbe. Beide seitlichen Schilddrüsenlappen mässig angeschwollen. Mässige Protrusio bulbi. Stark glänzende Augen. Pulmones und Abdomen o. B. — Cor nicht verbreitert, Töne rein, Puls äqual, regulär, in Ruhe nicht beschleunigt, nach Bewegung 110—120 pro Minute. Reflexe nicht erhöht, Gräfe -+, Stellwag —, Möbius angedeutet. Tremor man. ++, palp. +, ling. —. Dermographismus dilat. ++. Wassermannsche Reaktion —. Blutbild: 82 pCt. Leukozyten, 15 pCt. Lymphozyten, 3 pCt. Uebergangsformen, 0 pCt. Eosinophile, Blutgerinnung stark verlangsamt bei 20 Minuten, Phloridzindiabetes nach 3 Stunden 5,45 g Zucker, Urinmenge 2240 ccm in 24 Stunden. Alimentäre Glykosurie e saccharo et amylo —. Pilokarpin negativ, Atropin negativ, Adrenalin negativ.

M. B., 18 Jahre, Dienstmädchen. — Diagnose: Hypothyreoidismus. — Anamnese: Mutter lebt, Vater an Darmkrebs gestorben, eine Schwester leidet an Magengeschwür. Will als Kind stets kränklich und sehr schwächlich gewesen sein. Erste Periode mit 16 Jahren, stets unregelmässig, oft ein halbes Jahr sistierend. Letzte Periode vor 5 Monaten. Klagt jetzt über Stiche in Brust und Rücken und über stärkste Obstipation. Seit 1 Jahr starker Haarausfall. Fühlt sich matt und schläfrig, kann nach Angabe der Mutter tagelang schlafen, hat ohne Grund sehr viel abgenommen. — Status: Grazil gebautes, sehr kleines Mädchen in schlechtem Ernährungszustand, blasse Hautfarbe, trockene Haut, Fehlen jeglicher Schweisssekretion, spärliches Kopfhaar. Macht sehr indolenten, stets schläfrigen Eindruck. Ist zeitlich und örtlich orientiert, gibt richtige Antwort, lacht oft unmotiviert. Pulmones, Abdomen o. B. — Cor nicht verbreitert, Töne rein, Puls äqual, 48—52 Schläge pro Min. Reflexe nicht erhöht. Gräfe, Stellwag, Möbius —, Tremor man. +, palp. +, ling. —. Dermographismus dilat. +. Wassermannsche Reaktion —. Keine Gravi-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

dität. — Blutbild: 48 pCt. Leukozyten, 50 pCt. Lymphozyten, 2 pCt. Uebergangsformen, 0 pCt. Eosinophile, 4910000 Erythrozyten, 6300 Leukozyten, Blutgerinnung stark beschleunigt bei 6 Minuten. Phloridzindiabetes nach 4 Stunden, 5,69 g Zucker. — Purinstoffwechsel: Keine Harnsäureretention. Pilokarpin —, Atropin —, Adrenalin +, 2,6 g Zucker. — Subjektiv und objektiv gebessert nach Zufuhr von Jodothyrin. Blutgerinnung bei Entlassung 15 Min. Hatte jetzt regelmässig 2 mal Periode, Stuhlgang erfolgt ohne Abführmittel.

A. R., 31 Jahre. — Diagnose: Bakteriurie. — Anamnese: Familienanamnese o. B. Als Kind nie krank. Mit 13 Jahren I. Periode, stets unregelmässig. Vor 7 Jahren wegen Appendizitis operiert. Seit 2 Jahren plötzlich auftretende Schmerzen, nach den Beinen hin ausstrahlend. Urin nach Anfall nie fleischfarben oder blutig gefärbt, nie Abgang von Stein oder Gries bemerkt. In letzter Zeit auch „Magenkrämpfe," seit einigen Jahren sehr verstopft. — Status: Gross, guter Ernährungszustand, gelbliche Hautfarbe. Macht nicht schwer kranken Eindruck. — Cor, Pulmones o. B. — Abdomen: Leichte Druckempfindlichkeit in der rechten Nierengegend. — Reflexe gesteigert. — Blutdruck: Riva Rocci 175–125. Wassermannsche Reaktion —. Urin trübe, sauer. Saccharum —, Albumen —, Blut —. Sediment spärliche Leukozyten und Epithelien, keine Zylinder. Blut und Urin auf Gallenfarbstoff untersucht —. Auf Drigalskiplatten, die mit steril der Blase entnommenem Urin beschickt sind, wächst Bacterium coli in typischen, massenhaften Kolonien. Bei Wiederholung dieser Untersuchung dasselbe Resultat.

Letztere Patientin verliess geheilt das Krankenhaus, ehe unsere Untersuchungen, die uns über eventuell vorhandene innersekretorische Störungen hätte aufklären können, abgeschlossen waren.

Mit Sicherheit dagegen handelt es sich in den beiden ersten Fällen, die wir auch, als sie aus dem Krankenhaus entlassen waren, ständig im Auge behielten, um schwere innersekretorische Störungen.

Bei Fall I um einen Hyperthyreoidismus mit deutlichem Exophthalmus, deutlicher Struma, Herzpalpitation, Tremor und stark verzögerter Blutgerinnung. Bei Fall II um einen Hyperthyreoidismus mit Haarausfall, vasomotorischen Störungen, stärkster Schläfrigkeit, relativer Lymphozytose, stark beschleunigter Blutgerinnung, der durch Jodothyrin ganz erheblich subjektiv und objektiv gebessert wurde. Wenn auch eine fehlende Pilokarpinreaktion in der Jugend durchaus nicht Störungen in der Schilddrüse voraussetzt, so ist doch nicht zu übersehen, dass es sich in 2 von diesen 3 hier mitgeteilten Fällen um sichere Erkrankungen der Schilddrüse gehandelt hat.

Beide Fälle unterscheiden sich aber wesentlich auch bei der pharmakologischen Prüfung von einander, während der Fall I auch auf Adrenalin nicht die geringste Reaktion zeigt, finden wir bei Fall II eine mässig starke Adrenalinreaktion.

Nicht wunderbar wird es uns erscheinen, dass mit nur einer Ausnahme kein einziger von diesen für Pilokarpin unempfindlichen Individuen eine deutliche Atropinreaktion gab, es wurde weder Herzklopfen noch Trockenheit beobachtet und die Pulsdifferenzen waren so gering, dass sie noch innerhalb der Fehlergrenzen lagen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wenn der von Eppinger und Hess aufgestellte Antagonismus zwischen Pilokarpin- und Adrenalinempfindlichkeit zu Recht bestände, müssten wir gerade bei diesen extremsten, für Pilokarpin völlig unempfindlichen Individuen eine sehr starke Adrenalinreaktion erwarten, trotzdem finden wir nur bei 4 von diesen Individuen eine mässig starke Adrenalinreaktion. Es soll an einer späteren Stelle auf diese Verhältnisse ausführlicher eingegangen werden.

Wenn wir uns nun den am stärksten auf Pilokarpin reagierenden Fällen zuwenden, so sei gleich betont, dass wir hier in der Mehrzahl der Fälle neben einer enorm grossen Schweiss- und Speichelsekretion meist Allgemeinsymptome wie Angstgefühl, Herzklopfen, Erbrechen beobachten und zwar von solcher Stärke, wie nach dem klinischen Befund bzw. nach dem Status des vegetativen Nervensystems kaum zu erwarten gewesen wäre. Wohl hören wir von diesen Patienten allerlei Klagen, die wir als funktionell oder nervös bezeichnen können und finden ab und zu auch Stigmata des vegetativen Nervensystems, aber eben dieselben oder oft noch stärkere Befunde können wir bei denen erheben, bei welchen die Pilokarpinreaktion nur ein einfaches + verdient.

Noch auffallender aber ist es, dass auch Leute, die wir nach unseren bisherigen Anschauungen für „gesund halten“ müssen, deutlich auf Pilokarpin reagierten. Ich habe deshalb Versuche ganz systematisch in dieser Richtung hin angestellt. Wenn ich hier nur 7 Fälle anführen kann, so mag das seinen Grund in der Schwierigkeit der Diagnose „völlig gesund“ finden. Ich habe mich bei diesen Individuen nicht auf den einfachen üblichen klinischen Status beschränkt, sondern einen genauen Status des vegetativen Nervensystems aufgenommen, genau nach einer auch nur angedeutet vorhandenen degenerativen Anlage geforscht und der Familienanamnese in weitestem Masse Aufmerksamkeit geschenkt. Bei all diesen 7 Gesunden habe ich recht starke Reaktionen nach der Injektion gesehen. Im Fall 27 z. B., bei dem es sich um einen völlig gesunden, sicherlich nicht nervösen Kandidaten der Medizin von 21 Jahren handelte, beobachtete ich nach 0,9 cg Pilokarpin eine fast beängstigende starke Reaktion, die mit schweren Allgemeinsymptomen, Herzklopfen, lang andauernder Akkommodationsstörung, intensiver Rötung des Gesichts, Schwindeln und Brechreiz einherging.

Was ich eben für die extremsten Fälle, für die für Pilokarpin besonders empfindlichen auseinandergesetzt habe, gilt auch ebenso für die weniger stark auf Pilokarpin reagierenden Individuen. Ein Vergleich der Rubrik D mit der Rubrik B und C zeigt uns, dass die Reaktion der pharmakologischen Prüfung keineswegs immer der klinischen Diagnose und den vorhandenen klinischen Symptomen entspricht. Ich möchte noch einmal betonen, dass es sich bei diesen mit einem einfachen + bezeichneten Fällen keineswegs um eine schwache oder nur angedeutete Reaktion handelt, sondern um starke Schweiss- und Speichelreaktion bis 200 ccm.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ich möchte also schon jetzt zusammenfassend sagen, dass bei der bisher üblichen Versuchsanordnung die Stärke der Reaktion bei der pharmakologischen Prüfung keineswegs Hand in Hand geht mit den klinischen Symptomen.

Die neben Speichel- und Schweisssekretion am häufigsten beobachteten Erscheinungen von seiten des Magen-Darmtraktus betreffen fast zur Hälfte Patienten, die schon vorher über Magen-Darmbeschwerden geklagt hatten, andererseits aber reagierten auch völlig Magen-Darmgesunde mit Uebelkeit, Erbrechen, Schmerzen. Ich bin in meiner Arbeit „Ulcus ventriculi und vegetatives Nervensystem" näher auf diese Verhältnisse eingegangen.

Atropin.

Wir wissen, dass im Gegensatz zu Pilokarpin das Atropin eine Lähmung bzw. eine Herabsetzung der Erregbarkeit des autonomen Systems bewirkt.

3 Symptome sind es, die wir, wenn wir von den okularen absehen, hauptsächlich nach der bisher üblichen Atropininjektion beobachten: Herzklopfen, Trockenheit, Zunahme der Pulsfrequenz. Ueber 200 Atropininjektionen haben mir gezeigt, dass eine mehr oder weniger starke Trockenheit niemals fehlt. Es kann deshalb die Trockenheit, bei deren Beurteilung man überdies von den Angaben des Patienten abhängt, nicht ausschlaggebend für die Reaktion sein. Wir sind demnach hauptsächlich auf Herzklopfen und Steigerung der Pulsfrequenz angewiesen.

Eppinger und Hess bezeichnen als starke Atropinreaktion, wenn die Pulsfrequenz auf das Doppelte steigt und eventuell Herzklopfen auftritt. Petrén und Thorling begnügen sich mit einer Steigerung der Pulsfrequenz um 20, wenn Palpitatio cordis oder die bekannten Pharynxsymptome auftreten.

Ich bezeichnete, den Angaben v. Bergmanns folgend, Herzklopfen und Steigerung der Pulsfrequenz um etwa 30 als eine positive Reaktion, fehlte das Herzklopfen, so konnte die Reaktion bei ausgesprochener Trockenheit im Munde trotzdem neben obiger Pulsbeschleunigung positiv sein, dagegen haben wir auf die Pulsbeschleunigung über 30, das einzige objektive Zeichen, niemals verzichtet, wenn wir die Atropinreaktion als positiv ansprachen.

Ich möchte nicht unerwähnt lassen, dass ich bei einigen wenigen Fällen eine Pulsverlangsamung beobachtet habe. Im Gegensatz zu Bauer konnte ich diese „paradoxe" Atropinreaktion nicht nur nach $^1/_2$ mg beobachten, sondern auch nach grösseren Dosen.

Betrachten wir nun Rubrik E obiger Tabelle, so sehen wir, dass 21 von 100 eine positive Atropinreaktion gaben. Von diesen beobachteten wir bei 18 neben Erhöhung der Pulsfrequenz starkes Herzklopfen, bei 3 fehlte dieses Herzklopfen. Trockenheit war bei allen Fällen ausgeprägt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Pulsdifferenz dieser 21 positiv reagierenden Fälle bewegte sich in recht engen Grenzen zwischen 32 und 52 Schlägen pro Minute.

7mal beobachteten wir eine Pulsbeschleunigung von 32 Schlägen pro Min.
4 " " " " " " 40 " " "
7 " " " " " " 44 " " "
2 " " " " " " 48 " " "
1 " " " " " " 53 " " "

Dagegen gaben 79 von 100 Fällen eine negative Reaktion. Meist war die Pulsdifferenz hier sehr gering, 4, 6, 8 Schläge pro Minute und lag dann noch innerhalb der Fehlerquellen. In den wenigen Fällen (16), die einen höheren Grad erreichten, fehlte aber jedes Herzklopfen und quälende Trockenheit.

Von den 100 Individuen hatten 24 das 50. Lebensjahr überschritten, 76 das 50. Lebensjahr noch nicht erreicht. Von den ersteren gaben 16,67 pCt. eine positive Reaktion, während von den letzteren, jüngeren Individuen 22,37 pCt. positiv reagierten.

Wir müssen also auch hier sagen, dass das höhere Alter weniger empfänglich für Atropin ist, doch beobachteten wir auch im Alter positive Reaktionen.

Wenn wir vorher feststellen konnten, dass die ganz pilokarpinunempfindlichen Individuen niemals eine positive Atropinreaktion gaben, so ist das Umgekehrte nicht der Fall. Denn wir sehen, dass von 79 Individuen, die auf Atropin keine Reaktion gaben, 69 trotzdem auf Pilokarpin reagierten. Wir sehen also, dass positive Pilokarpinreaktion keineswegs mit positiver Atropinreaktion Hand in Hand geht.

Dass wir auch hier, ähnlich dem Pilokarpin, eine erhebliche Diskrepanz zwischen dem klinischen Bild bzw. Status des vegetativen Nervensystems antreffen, sei hier nur in aller Kürze erwähnt.

Adrenalin.

Vom Adrenalin wissen wir, dass es ausschliesslich auf die Nervenendigungen des Sympathikus wirkt. Adrenalininjektionen lösen an den einzelnen Organen dieselben Effekte aus, wie Reizung der sympathischen Fasern, so z. B. Beschleunigung und Verstärkung der Herzaktion wie nach Reizung der Nervi accelerantes.

F. Blum hat als erster nach Injektionen von Adrenalin auch bei hungernden und kohlehydratfrei ernährten Versuchstieren Glykosurie hervorgerufen. Diese Glykosurie hat mit Pankreasdiabetes nichts zu tun.

Biedl glaubt vielmehr, dass „der Angriffspunkt des Adrenalins jene Sympathikusfasern sind, deren zentrale Reizung den Effekt der Piqûre bewirkt".

Beim Menschen beobachtet man wohl am häufigsten nach Adrenalindarreichung einen Tremor von hoher Frequenz und kleiner Amplitude, meist nur an Händen und Augenlidern sichtbar, zuweilen aber auch an

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

anderen Körperteilen oder in grösster Intensität den ganzen Körper befallend. Auch ich muss, wie Bauer, zugeben, dass dieser Tremor eine täuschende Aehnlichkeit mit dem Basedowtremor besitzt.

Beschleunigung und Verstärkung der Herzaktion, Auftreten von Glykosurie und starkem Tremor waren mir für die Beurteilung der Reaktion massgebend. Daneben habe ich nicht gar so selten Pulsation der Karotiden oder im Epigastrium, enorme Blässe besonders im Gesicht, Kopfschmerzen, einmal heftiges Erbrechen und öfter auch Angstzustände beobachtet.

Ueberhaupt habe ich den Eindruck gehabt, dass die Adrenalininjektion, wenn überhaupt die subjektiven Symptome in den Vordergrund traten, ungeheuer lästig empfunden wurde.

Die Beeinflussung der Temperatur nach Adrenalindarreichung ist schon lange bekannt. Bei nebennierenlosen Hunden tritt Abfall der Körpertemperatur ein, wir selbst beobachteten Störung der Wärmeregulation am Krankenbett bei Morbus Addisonii.

Bei 30 Patienten wurden deshalb vor und in verschiedenen Abständen nach der Adrenalininjektion genaue Temperaturmessungen angestellt. Rechnen wir die Temperatur von 37 in der Achselhöhle als normal und jede Steigerung über 37 als erhöht, so stellen wir bei 12 von 30 Patienten, d. h. in 40 pCt. erhöhte Temperatur fest, die sich allerdings in sehr geringen Grenzen bewegt (6 mal 37,2°, 4 mal 37,5°, 1 mal 37,8° und 1 mal 38,1°). Ist diese Temperaturerhöhung ja auch meist an sich gering, so verdienen doch auch die leichten Temperatursteigerungen einiges Interesse, da die Temperatur vor der Injektion oft kaum 36 überschritt, und so die Temperaturdifferenz vor und nach der Injektion auch schon bei 37,2° bzw. 37,5° innerhalb einer Stunde eine erhebliche, jedenfalls nicht normale war. Vielleicht wäre es überhaupt richtiger die Temperatur an sich, gleichgültig ob über 37°, zu rechnen, wir würden dann allerdings fast bei allen Individuen Temperaturdifferenzen antreffen.

Irgendwelche Schlüsse auf einen Parallelismus zwischen Temperatursteigerung und Adrenalinempfindlichkeit zu ziehen, erscheint mir an der Hand von 30 Untersuchungen zu gewagt.

Bei Beurteilung der Reaktion waren mir wieder Angaben aus der v. Bergmannschen Klinik massgebend. Reaktion war + bei Steigerung der Pulsfrequenz um 30 pro Minute, bei Glykosurie über 3 g und bei starkem Tremor. Auch wenn die recht selten auftretende Glykosurie fehlte, konnte bei starkem Tremor und Pulsbeschleunigung über etwa 30 die Reaktion + sein.

Wenn ich mich an diese Kriterien für eine + Reaktion halte, so muss ich feststellen, dass nur 22 von 100 eine + Reaktion gaben. Unter diesen 22 Fällen befindet sich nur einer, welcher weder eine Pulsdifferenz von 30 Schlägen noch eine Glykosurie aufwies, der aber so ungeheuer stark mit Allgemeinerscheinungen, Herzklopfen, Erbrechen, Zittern des

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ganzen Körpers reagierte, dass ich den Eindruck einer enorm starken Reaktion hatte.

Während ich Herzklopfen und mässige Pulsdifferenz, die allerdings auch nicht annähernd 30 Schläge pro Minute erreichte, fast bei allen meinen Patienten nach Adrenalindarreichung feststellen konnte, habe ich Glykosurie nur in 8 von 100 Fällen beobachtet. 5mal waren nur Spuren von Zucker (1mal 1 g, 1mal 1,3 g und 1mal 6,5 g) nachzuweisen. Demnach tritt nach meinen Erfahrungen Glykosurie nach der bisher üblichen Adrenalininjektion nur selten ein.

Weiter kann ich feststellen, dass die Jugend ähnlich dem Pilokarpin, so auch dem Adrenalin gegenüber eine gewisse Empfindlichkeit zeigt. Denn von 76 Individuen, die diesseits des 50. Lebensjahres standen, gaben 20, d. h. 26,32 pCt., eine + Reaktion, während wir bei der Gruppe, die das 50. Lebensjahr überschritten hatte, nur 2mal, d. h. 8,33 pCt., eine + Adrenalininjektion finden.

Wenn also von anderer Seite die Behauptung aufgestellt wurde, dass der Vagotonus der Jugend und Sympathikotonus dem Alter zukomme, so kann ich dies an der Hand meiner Untersuchungen nicht bestätigen.

Betrachten wir nun die adrenalinempfindlichen Individuen näher, so sehen wir, dass nur ein einziger von ihnen eine negative Pilokarpinreaktion ergab, während 21, d. h. 95,45 pCt., deutlich auf Pilokarpin reagierten. Unter diesen 21 befinden sich wieder 12, welche eine enorm starke Reaktion nach Pilokarpin aufweisen, d. h. Speichelmengen bis 300 ccm in einem Fall über 400 ccm mit schweren Allgemeinerscheinungen.

Wenn Eppinger und Hess schreiben „Befunde, dass Menschen mit den von uns angewendeten Dosen, sowohl auf Atropin und Pilokarpin als auch auf Adrenalin starke Reaktion gezeigt hätten, fehlen uns vollkommen", so muss ich dem entgegenstellen, dass von 22 adrenalinempfindlichen 21 d. h. 95,45 pCt. eine deutliche Pilokarpinreaktion gaben. Auch fand ich, wie ich an anderer Stelle schon erwähnt habe, auch bei den pilokarpinunempfindlichen fast nie eine starke Adrenalinreaktion.

Ich brauche auf diese Befunde, die schon mehrfach von anderer Seite (Petrén und Thorling, Bauer u. a.) erhoben wurden, nicht näher einzugehen. Haben doch auch Eppinger und Hess in Gemeinschaft mit Plötzl allerdings nur bei verschiedenen Formen von Geisteskrankheit bestätigen müssen, dass sich der Antagonismus zwischen Pilokarpin- und Atropinempfindlichkeit einerseits und Adrenalinempfindlichkeit andererseits nicht aufrecht erhalten lässt.

Von den 7 Individuen, die wir als „gesund" bezeichnet hatten, reagierte einer, ein 22jähriger Kandidat der Medizin, welcher auch eine erhebliche Pilokarpinwirkung gezeigt hatte, sehr stark auf Adrenalin. Es konnte zwar keine Glykosurie, aber starkes Herzklopfen, Pulsbeschleunigung und ausgeprägtes Angstgefühl festgestellt werden, und die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Reaktion wurde von dem Träger als ungeheuer quälend und unangenehm bezeichnet.

Kritische Betrachtungen.

Wenn wir noch einmal — ganz unabhängig davon, ob es überhaupt richtig und logisch ist, das vegetative Nervensystem nach rein pharmakologischen Gesichtspunkten zu beurteilen — die Resultate dieser Tabelle und die Erfahrungen, die wir mit 700 Injektionen an etwa 200 Individuen gesammelt haben, überblicken, so müssen wir sagen, dass die von Eppinger und Hess aufgestellte Lehre der Vagotonie und Sympathikotonie noch mancher Berichtigung und Erklärung bedarf.

Meine Untersuchungen haben einwandfrei — zum ersten Mal an einem grösseren, gemischten Krankenmaterial — festgestellt, dass der von Eppinger und Hess aufgestellte Antagonismus zwischen Vagotonie und Sympathikotonie d. h. zwischen Pilokarpinempfindlichkeit einerseits und Adrenalinempfindlichkeit andererseits nicht existiert. Adrenalinempfindliche zeigten fast stets in 95,45 pCt. eine sehr starke Pilokarpinreaktion und andererseits reagierten auf Pilokarpin völlig unempfindliche Individuen sehr selten auf Adrenalin.

Wenn Eppinger und Hess annehmen, dass „jugendliche Menschen eher einen erhöhten Vagustonus zeigen, bei älteren Menschen aber Erscheinungen vorherrschen, die leicht als vermehrter Sympathikotonus zu deuten sind", so kann ich das nach meinen Untersuchungen keineswegs bestätigen. Dagegen muss ich feststellen, dass die Jugend überhaupt eine grosse Empfindlichkeit beiden Mitteln, sowohl Pilokarpin als Adrenalin, gegenüber zeigt.

Ich möchte hier in aller Kürze einige Worte über die Bezeichnung Vagotonus und Sympathikotonus einflechten.

Eppinger und Hess selbst sagen: „es bestehen zwei Möglichkeiten, entweder das betreffende Nervensystem ist reizbar oder es besteht in ihm ein hoher Tonus, auf den nur ein geringer Reiz aufgesetzt zu werden braucht, um grosse Wirkung auszulösen" und entscheiden sich für das Letztere.

Meine Untersuchungen haben mir gezeigt, dass es sich wohl am ehesten um eine abnorme Reizbarkeit für diese Gifte im gesamten vegetativen Nervensystem handelt. Wenn die Annahme, dass der Vagus sich bei diesen Individuen in einem erhöhten Tonus befindet, zu Recht bestände, müssten wir bei vagotonischen Individuen nach Atropin, das ja einen lähmenden Einfluss auf den im erhöhten Tonus befindlichen Vagus ausübt, starke Reaktionen beobachten. Wir haben aber gesehen, dass starke Pilokarpinreaktion keineswegs Hand in Hand geht mit starker Atropinreaktion.

Durch diese unsere Annahme einer gesteigerten Reizbarkeit im vegetativen Nervensystem wird uns auch das Nichtvorhandensein des Antagonismus zwischen Vagotonie und Sympathikotonie verständlich. Es

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ist ganz einleuchtend, dass ein reizbares Nervensystem überhaupt auf ihm zugeführte Gifte, d. h. auf Pilokarpin **und** Adrenalin leicht oder abnorm stark reagiert.

Noch ein kurzes Wort zu der bisher üblichen Dosierung. Man wird unbedingt zugeben müssen, dass in der bisher üblichen Weise, allein das Körpergewicht für die Grösse der Dosen verantwortlich zu machen, viel Willkür liegt. Ich selbst habe mehrmals verschiedene Fälle untersucht, die auf 0,7—0,8 cg Pilokarpin nicht reagierten und wo die Injektion von 1 cg Pilokarpin eine stark positive Reaktion auslöste. Welches ist die rechte Reaktion gewesen?

Wir legen doch allen unseren Toleranzbestimmungen, so z. B. der Prüfung des Kohlehydratstoffwechsels, bestimmte Standardvorschriften zu Grunde und können beispielsweise bei Prüfung des Kohlehydratstoffwechsels nur dann eine Glykosurie e saccharo diagnostisch verwerten, wenn nach zweckentsprechender Verabreichung von 100 g Traubenzucker Glykosurie auftritt. Zuckerausscheidungen nach Genuss grösserer Mengen Traubenzucker haben praktisch nicht dieselbe Bedeutung und ebenso darf man aus dem Ausbleiben der Glykosurie nach Genuss von weniger als 100 Traubenzucker keine weitgehenden Schlüsse ziehen.

Ich bin vorläufig noch nicht imstande, die rechte Dosis anzugeben. Doch kann ich mich nach vergleichenden Untersuchungen, die ich hauptsächlich mit Pilokarpin angestellt habe, des Eindrucks nicht erwehren, dass die Feinheit der Reaktion durch ein Herabsetzen der Dosis nur gewinnen würde, und dass wir in der bisher üblichen Weise oft die Reizschwelle für Gesunde und Kranke überschritten haben, mit anderen Worten: wir erhalten jetzt mehr positive als negative Resultate und dies gilt besonders für Pilokarpin. Deshalb ist es auch ganz verständlich, dass fast alle Menschen, auch die ganz gesunden, eine positive Pilokarpinreaktion aufweisen. Wollen wir die Dosis nicht herabsetzen, so müssen wir wenigstens für die positive Pilokarpinreaktion eine grössere Speichelmenge als 75 ccm (v. Bergmann) verlangen. Welche Unsicherheit in der Dosierung herrscht, geht am besten daraus hervor, dass Eppinger und Hess, die die Lehre der Vagotonie aufgestellt haben, 1 cg Pilokarpin gaben, während andere Autoren (Bauer, Deutsch und Hoffmann u. a.) selten 0,007 g Pilokarpin überschritten. Meine Untersuchungen beweisen, wie different die Reaktionen für diese verschiedenen Dosen sind, bald im positiven, bald im negativen Sinne.

Es scheint mir überhaupt ein sehr gewagtes Unternehmen, das grosser Kritik bedarf, Einheiten, d. h. hier Nerven mit verschiedenen Massen zu messen und die gefundenen Werte dann gleich zu stellen oder miteinander zu vergleichen.

Es ist doch etwas ganz anderes, wenn wir im Experiment Vagus und Sympathikus durch den leicht dosierbaren elektrischen Strom reizen,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

statt Vagus und Sympathikus durch untereinander ganz verschiedene Gifte zu erregen.

Wenden wir uns nun — und das ist für die Klinik wohl das Wichtigste — der Frage zu: Ist der Ausfall der pharmakologischen Prüfung ein sicherer Beweis für das Vorhandensein oder Fehlen von Störungen im vegetativen Nervensystem? so geht schon aus meinen Untersuchungen hervor, dass wir hierauf nur mit einem sehr bedingten Ja antworten können. Fällen mit Hypersekretion, Hyperazidität und starker Pilokarpinreaktion stehen Fälle mit denselben oder schwereren klinischen Symptomen gegenüber, die nur eine recht schwache Reaktion aufweisen. Individuen, die ganz enorm stark pharmakologisch reagieren, lassen auch bei genauester Untersuchung klinisch jede Störung im vegetativen Nervensystem vermissen.

Der Kernpunkt dieser Frage liegt meines Erachtens in der Schwierigkeit der klinischen Diagnose „gestört im vegetativen Nervensystem."

Aber auch wenn wir alle diese eben erörterten Punkte bei Seite lassen wollten, so drängen sich doch bei dem Vorhaben, alle „nervösen Erkrankungen" in Vagotonie und Sympathikotonie aufzuteilen, mancherlei Fragen und Bedenken auf.

Nicht immer bringt uns die pharmakologische Prüfung die Bestätigung physiologischer Erfahrungen. Anatomische und physiologische Untersuchungen haben uns gezeigt, dass die Schweissdrüsen in das Bereich des Sympathikus fallen, während uns die pharmakologische Prüfung nur eine autonome Innervation anzeigt. Gerade die Schweisssekretion aber stellt eins der Kardinalsymptome der Pilokarpinreaktion dar. Schon aus diesem einen Beispiel geht zur Genüge hervor, dass das anatomische physiologische Sympathikussystem — worauf auch Lewandowsky schon ausdrücklich immer wieder aufmerksam gemacht hat — etwas ganz anderes ist als das pharmakologische. Es wirkt aber verwirrend und ist nicht angängig, anatomisch-physiologische Einheiten aufzulösen und unter Beibehaltung der alten Namen in pharmakologische Schemata einzuzwängen.

Weiter hat Lewandowsky mit Recht darauf hingewiesen, dass Eppinger und Hess „fälschlich quergestreifte Muskulatur wie den Levator palpebrae und die Stimmbänder zum Viszeralsystem rechnen und auch den sensiblen Lungenvagus in ihre Vagotonie hereinbringen."

Ferner zeigen uns Nebenwirkungen dieser Gifte, so Erregung des Vaguszentrums durch Adrenalin (Biedl, Reiner), wieviel Kritik und Vorsicht bei der Beurteilung der Wirkung dieser Pharmaka notwendig ist.

Was bedeutet ferner die grosse Dissoziation bei den verschiedenen Giften? Warum reagiert der eine auf Adrenalin mit Temperatur, ein anderer mit Glykosurie, warum zeigt dieser seine Adrenalinempfindlichkeit durch Herzklopfen, jener mit einer an Stenokardie erinnernden Todesangst? Müssten wir nicht bei einer wirklich stark positiven Reaktion stets wenigstens ungefähr die gleiche Summe von Erscheinungen erwarten.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mir erscheint die Mahnung Bauers, doch auf das Erfolgsorgan mehr Rücksicht zu nehmen, sehr angebracht.

Sehen wir nicht täglich am Krankenbett, dass ein geschädigtes Organ als Locus minoris resistentiae auf eine neue Infektion, auf eine neue Krankheit am ersten und intensivsten reagiert, und sollte es uns nun wundern, wenn ein organisch krankes Herz oder ein geschädigter Magendarmtraktus besonders heftig auf diese starken Gifte antwortet. Wie kompliziert aber unter diesen Verhältnissen eine richtige Deutung der diesen Giften folgenden Reaktionen wird, muss jeder zugeben. Auch lassen sich nicht alle diese Erscheinungen dadurch erklären!

Noch komplizierter aber und fast unübersehbar werden diese Verhältnisse, wenn wir wissen, dass in die Wechselbeziehungen zwischen Sympathikus und Vagus auch noch die Drüsen mit innerer Sekretion eingreifen.

Eppinger selbst hat in Gemeinschaft mit Falta und Rudinger die innigen Beziehungen zwischen Thyreoidea, Pankreas, chromaffinem System einerseits und dem vegetativen Nervensystem andererseits nachgewiesen. Teils werden die Drüsen nach ihren Untersuchungen von einer dieser Gruppe innerviert, teils übt das innere Sekret wieder auf den Erregungszustand des betreffenden vegetativen Nerven seine Wirkung aus.

Wohl hat man in den letzten Jahren auf dem Gebiete der inneren Sekretion ungeheure Fortschritte zu verzeichnen, aber es ist doch nicht von der Hand zu weisen, dass wahrscheinlich die Verhältnisse noch viel komplizierter und mannigfaltiger sind, und es ist die Frage, ob es uns je gelingen wird, von diesem wunderbaren Getriebe ein klares, der Wirklichkeit entsprechendes Bild zu erhalten.

Auf jeden Fall bilden die innersekretorischen Organe und das vegetative Nervensystem eine Kette von Gliedern, jedes abhängig von dem anderen, aber in sich geschlossen als ein Ganzes. Jede Störung in einem dieser Glieder muss eine Verschiebung, eine Störung im ganzen System nach sich ziehen. Selten wird dieses Verhältnis ungestört sein und dann den seelisch und körperlich ideal Gesunden vorstellen, meist werden nur geringe Störungen vorliegen, die wir kaum Krankheit nennen, zuweilen aber können interkurrente Erkrankungen, psychische Traumen, physiologische Vorgänge (Pubertät, Wochenbett, Klimakterium) so eingreifende Verschiebungen in diesen Wechselbeziehungen hervorrufen, dass sie Hypo- bzw. Hyperplasien lebenswichtiger, innersekretorischer Organe hervorrufen und uns als ernste Krankheitsbilder imponieren.

Es ist ganz klar, dass wir durch die pharmakologische Betrachtungsweise bei groben innersekretorischen Störungen (s. Morbus Addisonii) manche anerkennenswerte Förderung erfahren werden, es ist aber andererseits nicht zu verkennen, dass die leichten innersekretorischen Störungen, die noch an der Grenze des physiologischen liegen, die Beurteilung der pharmakologischen Reaktion erschweren. Diesbezügliche Untersuchungen,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die ich bei verschiedenen Personen ante-, intra- und postmenstruell angestellt habe, zeigten mir, wie ganz verschieden in diesen einzelnen Phasen die pharmakologische Prüfung des vegetativen Nervensystems ausfällt und wie begründet deshalb meine Mahnung zur Vorsicht und Kritik ist.

Therapie.

Die grosse Rolle, die besonders zwei von den eben besprochenen Pharmaka, Atropin und Adrenalin, in unserem Heilmittelschatz einnehmen, mag es berechtigt erscheinen lassen, wenn ich einige kurze Worte über ihre therapeutische Anwendung und Wirkungsweise hier einflechte.

Wer glaubt in dem Atropin ein Allheilmittel gegen die Vagotonie bzw. allerlei „nervöse Beschwerden" gefunden zu haben, wird sehr schwere Enttäuschungen erleben.

Wir haben in unseren Krankenjournalen mehrere Fälle zu verzeichnen, die deutliche Vagusstigmata und sehr starke Pilokarpinreaktion aufwiesen und die trotz fortgesetzter energischer Atropinbehandlung nicht den geringsten Erfolg zeigten.

Derartige Erfahrungen sind verständlich, wenn wir das Vorhergesagte berücksichtigen und bedenken, dass es sich meist nicht um einfache Krampfzustände des Vagus, sondern um Störungen handelt, die ein ganzes, äusserst kompliziertes System betreffen.

Der in jüngster Zeit von verschiedenen Autoren gemachte Einwand, dass die unbeeinflussten Fälle mit zu geringen Dosen behandelt worden seien, kann für unsere Kranken nicht in Frage kommen, wir haben die Patienten einer äusserst langen und sehr energischen Atropinbehandlung unterzogen. Andererseits muss ich aber auch zugeben, dass ich allerdings in wenigen, hierhergehörigen Fällen eine günstige Beeinflussung der Beschwerden nach Atropindarreichung gesehen habe. Die Besserung trat jedesmal so prompt ein und wurde von den Patienten so präzise bestätigt, dass wir nicht anstehen, den Erfolg dem Atropin zuzuschreiben. Ich möchte also für alle diese Fälle einen Versuch mit einer lang fortgesetzten energischen Atropinbehandlung empfehlen, aber warnen, allzu grosse Hoffnungen auf diese Behandlung zu setzen.

Wegen seiner blutdrucksteigernden Wirkung hat man in jüngster Zeit auch das Adrenalin bei verschiedenen Krankheiten, besonders bei schweren Kreislaufsstörungen verwendet. Auch wir haben uns oft genug von der fast lebensrettenden Wirkung des Adrenalins bei schwerster akuter Herzinsuffizienz am Krankenbett überzeugen können und möchten es in diesen Fällen nicht mehr missen.

Andererseits aber mahnen die starken, oft recht unangenehmen Nebenwirkungen, die wir nach einmaligen Adrenalingaben bei verschiedenen Individuen beobachtet haben, Vorsicht. Bei längere Zeit hindurch

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

fortgesetzter Adrenalinbehandlung, wie sie gerade in letzter Zeit bei den verschiedensten Krankheiten empfohlen wird, könnten unter Umständen auch die unerwünschten Adrenalinwirkungen zur Geltung kommen.

Wenn ich im Vorhergehenden an der Hand eines grossen Krankenmaterials nachzuweisen versucht habe, dass die von Eppinger und Hess aufgestellte Lehre der Vagotonie mancher Berichtigung und Erklärung bedarf, und dass es im Besonderen unzulässig ist, pharmakologische Einheiten physiologisch-anatomischen gleichzustellen, so geschah es nicht etwa, um den Wert der pharmakologischen Prüfung des vegetativen Nervensystems herabzusetzen, sondern nur, um zu zeigen, wie viel Kritik und Vorsicht bei der Bewertung dieser Reaktionen notwendig sind. Es ist ohne Einschränkung zuzugeben, dass uns die pharmakologische Prüfung des vegetativen Nervensystems ganz neue Einblicke in die Gruppe der innersekretorischen Störungen und der Organneurosen ermöglicht hat.

Literatur.

1) Biedl, Innere Sekretion. — 2) Bauer, Zur Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems. Arch. f. kl. Med. Bd. 107. S. 39—100. — 3) Dehio, Ueber den Einfluss des Atropins auf die rhythmische Herztätigkeit. Ebendas. Bd. 52. S. 97. — 4) Deutsch und Hoffmann, Untersuchungen über das Verhalten des vegetativen Nervensystems bei tuberkulösen Erkrankungen der Lunge. Wiener klin. Wochenschr. 1913. S. 569. — 5) Eppinger und Hess, Die Vagotonie. Samml. klin. Abhandl. H. 8 u. 10. — 6) Dieselben, Zur Pathologie des vegetativen Nervensystems. Diese Zeitschr. Bd. 67. S. 345—351. — 7) Dieselben, Ebendas. Bd. 68. S. 204—246. — 8) Eppinger, Falta und Rudinger, Ueber die Wechselwirkung der Drüsen mit innerer Sekretion. Diese Zeitschr. 1908. Bd. 66. S. 1. — 9) Dieselben, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 21. — 10) Gottlieb und Meyer, Die experimentelle Pharmakologie. — 11) Lewandowsky, Stand und Aufgaben der allgemeinen Physiologie und Pathologie des sympathischen Systems. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1913. Bd. 14. S. 281. — 12) Petrén und Thorling, Untersuchungen über Vorkommen von Vagotonus und Sympathikotonus. Diese Zeitschr. Bd. 73. S. 27. — 13) Plötzl, Eppinger und Hess, Ueber Funktionsprüfungen des vegetativen Nervensystems bei einigen Gruppen von Psychosen. Wiener klin. Wochenschrift. 1910. Nr. 51. S. 1831. — 14) R. Schmidt, Ueber Diathesen, Dyskrasien, Konstitutionen. Ebendas. 1911. Nr. 48. S. 1659. — 15) Stoerk, Zur Klinik des Lymphatismus. — 16) Thies, Ueber die Differentialdiagnose abdomineller Erkrankungen auf Grund von Symptomen des vegetativen Nervensystems, insbesondere mit Rücksicht auf die Erkrankungen der Gallenwege. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 27. H. 3.

Generated on 2019-04-22 19:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

VI.

Aus dem staatlichen Seruminstitut in Kopenhagen
(Direktor: Dr. Th. Madsen).

Beobachtungen über Klinik und Epidemiologie der giftarmen Dysenteriebazilleninfektion in Dänemark.

Von

Dr. **Carl Sonne,**
Assistent am Institut.

Synonyme: Giftarme Dysenteriebazillen (Lentz); ungiftige Dysenteriebazillen (Kraus und Doerr); Pseudo-Dysenteriebazillen (Kruse). Dysenteriebazillen der Typen: „Flexner", „Y" und „Strong"; Paradysenteriebazillen (Park, Liefmann und Nieter u. a.).

Im Jahre 1911 herrschte in der Nähe der kleinen dänischen Stadt Thisted eine recht ernste Dysenterie-Epidemie, 34 Personen waren befallen und von denselben starben 26 pCt. In mehreren der zur Diagnosenstation des staatlichen Seruminstitutes in Kopenhagen eingesandten Fäkalproben fanden sich Shiga-Kruse'sche Dysenteriebazillen. Die näheren Umstände bei der Epidemie und die Resultate der hierher gehörenden bakteriologischen Untersuchungen sind von Leschly und Sonne in „Hospitalstidende" 1912 beschrieben.

Vor dieser Zeit sind Befunde von Dysenteriebazillen in Dänemark nicht beschrieben.

Die bösartige Epidemie, die man eine Zeit lang wegen besonderer Umstände nur schwer bewältigen konnte, veranlasste während ihrer Dauer viele und häufige Besprechungen in allen Zeitungen des Landes, welche gleichzeitig Mitteilungen von dem Bazillenbefunde brachten. Es stellte sich dann recht natürlich eine starke Infektionsfurcht rings im Lande ein, und viele Patienten, welche sonst vielleicht nicht auf eine nur vorübergehende, mehr oder weniger blutige Diarrhöe Rücksicht genommen hatten, wurden jetzt von ihren Aerzten zu einer bakteriologischen Untersuchung der Fäkalien mittels Einsendung derselben zum staatlichen Seruminstitute veranlasst. In einer grossen Zahl dieser Proben wurden Dysenteriebazillen und zwar alle von anderen Typen als die Shiga-Kruseschen gefunden.

Weil es sich beim Durchlesen der Literatur zeigte, dass man vor mehreren Jahren in Amerika (Flexner und seine Schüler) Dysenteriebazillen als Ursache vieler Fälle von Cholerine bei Kindern gefunden

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

hatte, und weil ähnliche Untersuchungen gleichartiger Ausdehnung in Europa niemals ausgeführt waren, untersuchte ich darnach systematisch den Stuhl von einer grösseren Reihe von Kindern mit Cholerine und fand dann auch hier in vielen Fällen dieselben giftarmen Dysenteriebazillen.

Die zu diesen Befunden giftarmer Dysenteriebazilleninfektion gehörigen Beobachtungen über die Bakteriologie der Bazillen und die diagnostische Bedeutung der Agglutination derselben in den Sera der Patienten werden anderswo[1]) beschrieben werden. Hier werden die Studien über die Klinik und die Epidemiologie der Infektion erwähnt werden.

Ehe ich zu der Beschreibung meiner eigenen Untersuchungen übergehe, müssen einige Bemerkungen über die angenommene Häufigkeit, Gegenwart und Natur der Infektion in anderen Ländern vorausgeschickt werden, indem ich übrigens auf die vorliegenden Handbücher über diesen Gegenstand hinweise.

Die Infektion ist beinahe überall auf der Erde nachgewiesen, und man kann absolut nicht sagen, dass dieselbe an eine bestimmte Zone gebunden ist.

Was Japan betrifft, ist die Krankheit in diesem Lande besonders häufig und wird dieselbe von den japanischen Verfassern (Shiga, Amako) für immer endemisch und für das Auftreten grosser Epidemien häufig veranlassend angesehen. In Europa scheint nach den meisten Verfassern ein rein epidemisches und eigentlich recht seltenes Auftreten angenommen zu werden. Im ganzen ist die Beschreibung von Befunden dieser Dysenteriebazillen nicht etwas so besonders Häufiges. So hat Pachnio im „Klinischen Jahrbuch“ 1911 ein scheinbar vollständiges Verzeichnis aller Veröffentlichungen von den Befunden von Dysenteriebazillen, welche von der Entdeckung der Bazillen bis zum September 1909 gemacht sind, gegeben. Nach demselben ist während dieser Zeit 42 mal ein Befund von Shiga-Kruse-Bazillen und 32 mal von anderen Dysenteriebazillen beschrieben; dieses betrifft die Bazillenbefunde rings umher in allen Weltteilen.

Es ist, wie gesagt, beinahe ausschliesslich die Rede von Epidemien. Was die in Europa beschriebenen Epidemien betrifft, so sind dieselben in den meisten Fällen nicht besonders gross gewesen. Am grössten war die militärische Epidemie in Hagenau im Jahre 1908, wo 171 Personen als krank angemeldet waren; demnächst die andere militärische Epidemie in Fürth mit 53 Kranken. Während einer Epidemie in Gruppe im Jahre 1903 (Jürgens) waren 26 krank, wovon 18 mit Befunden von Bazillen, und in Saarbrücken im Jahre 1905 fand Lentz die Bazillen in 14 Fällen. Bei allen den übrigen Epidemien ist die Zahl der Fälle allerdings kleiner gewesen, häufig hat es sich um nur wenige Fälle gehandelt.

---

1) Zentralbl. f. Bakteriologie.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nur ganz vereinzelte europäische Verfasser behaupten, gegründet auf ihre Untersuchungen, dass die Dysenteriebazilleninfektion nicht nur in grösseren oder kleineren wohlabgegrenzten Epidemien auftritt, sondern auch sporadisch vorkommt. Namentlich Kruse meint, dass dieses keineswegs selten ist und in der grossen Arbeit, die er im Verein mit Ritterhaus, Kemp und Metz im Jahre 1907 veröffentlichte, wurde von ca. 50 Dysenteriebazillenstämmen berichtet, welche sie im Verlaufe von 5 bis 6 Jahren bei verschiedenen Individuen gefunden haben und von welchen etliche von solchen isolierten sporadischen Fällen herrühren. Einen überwältigenden Eindruck von Häufigkeit macht dies jedoch nicht, und Kruse meint dann auch, dass die Infektion in Europa wohl als etwas mehr verbreitet angesehen werden muss, als man sich früher gedacht hatte, aber so häufig als in Amerika z. B. sei sie doch kaum. Eine etwas ähnliche Anschauung vertritt Morgan in England im Jahre 1911 auf Grund von ca. 15 Stämmen, die wesentlich gefunden sind, ohne dass von eigentlichen Epidemien die Rede gewesen war.

Lösener (Deutschland) teilt im Jahre 1910 mit, dass er in den Jahren 1908, 1909 und 1910 im Verlaufe von 18 Monaten unter Soldaten in 2 Garnisonen 6mal sporadische Fälle von Dysenterie mit Bazillen beobachtet hat, und er schliesst daraus, dass die Infektion wahrscheinlich bei den Zivilisten ebenso häufig ist. Wenn ein Befund von 6 Fällen im Verlaufe von 18 Monaten als ein häufiger angesehen wird, sieht man indessen am besten, wie selten man in der Tat mit der Infektion hier in Europa zu rechnen geneigt ist. Loewenthal teilt denn auch mit, dass nach den Wochenberichten in Berlin im Verlaufe des Jahres 1911 nur 5 Fälle von Dysenterie gefunden wären. Loewenthal meint übrigens von ausgedehnten serologischen Untersuchungen vermittels Dysenteriebazillenagglutination ausgehend ausser Zweifel stellen zu können, dass die Infektion in der Tat viel häufiger ist; aber wie ich anderswo[1]) unter den Untersuchungen der Sera der Patienten beweise, kann seine Schätzung der Agglutination indessen nicht als eine berechtigte angesehen werden.

Mehrere Verfasser haben chronisch verlaufende Dysenteriefälle mit periodischer Ausscheidung von Dysenteriebazillen beobachtet.

So beschreibt Morgenroth einen leichten Fall von Dysenterie, den er in China hatte; derselbe dauerte 14 Tage, er blieb aber immer auf und lag seinen Geschäften ob; nach $^3/_4$ Jahr bekam er einen neuen Anfall, welcher diesmal etwas schwerer und langwieriger war; seitdem hatte er oft schleimgemischte Diarrhöe, und als er nach einiger Zeit nach Europa kam, fand Pfuhl Flexner-Bazillen in seinem Stuhl, welcher früher nicht untersucht war. Lentz fand während der Epidemie in

1) Zentralbl. f. Bakteriologie.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Saarbrücken „Y"-Bazillen bei einem Soldaten während eines leichten Rezidivs 5 Monate nach dem ersten Anfall. Ganz ähnliche Beobachtungen haben auch Pfuhl, Eckert und Kruse bei vereinzelten Patienten gemacht. Avelin, Boycott und Macdonald beschreiben einen Fall von Dysenterie mit Flexnerdysenterie, wo die Symptome $4^1/_2$ Monate dauerten und die Krankheit nahm dann einen tötlichen Ausgang.

Macalister hat während einer „Flexner"-Epidemie in einer Irrenanstalt beobachtet, dass ca. 26 pCt. von 80, welche klinisch Dysenterie gehabt hatten, mehrere Monate nach dem eigentlichen Anfall Neigung zur Diarrhöe, schleimiger Abführung oder auch typischem Rezidive bekamen; bei einigen fand er auch die Bazillen während dieses chronischen Verlaufes.

Ehe das Resultat der Nachuntersuchungen von den Epidemien in Fürth und Hagenau vorlag, scheint man doch solche chronische Fälle mit Ausscheidung von Bazillen für recht selten gehalten zu haben. Lutzksch (1906) meinte zwar in einer russischen Irrenanstalt bemerkt zu haben, dass etwa die Hälfte der Geisteskranken, die akute Dysenterie gehabt hatten, später diese Krankheit in einer chronischen Form bekam; seine Beobachtungen stützten sich aber wesentlich auf die unzuverlässige Agglutinationsreaktion im Patientenserum (s. Sonne, Zentralbl. f. Bakt.).

Bei der Epidemie in Fürth (1909) fand Mayer, dass nur 70 pCt. der 53 Kranken im Verlaufe von 4 Wochen bazillenfrei wurden, von 28 Schwerkranken hatten 31 pCt. Bazillen in der Abführung bis zwischen 5 und 16 Wochen und 25 Leichtangegriffene in 28 pCt. der Fälle Bazillen bis zwischen 5 und 12 Wochen. Durchschnittlich fanden sich Bazillen in der Abführung bis zwischen 2 und 3 Monaten nach dem Verlaufe des akuten Anfalles. In wie hohem Grade bei diesen Individuen mit langdauernder Ausscheidung der Bazillen gleichzeitig von einem klinisch beobachteten chronischen Verlaufe die Rede gewesen ist, darüber bekommt man leider keine rechte Auskünfte. Mayer sagt selbst, dass die bakteriologische Arbeit so gross gewesen ist, dass man keine hinreichende Zeit auf eine genaue Beobachtung und Beschreibung von dem Aussehen, event. Schleiminhalt usw. der Abführung verwenden konnte. In wie vielen Fällen Rezidive klinisch beobachtet sind, darüber finden sich auch keine Auskünfte.

Im Anfang des Jahres 1909 nahm Simon eine Nachuntersuchung von einem Teil der Soldaten vor, welche während der Epidemie in Hagenau im Sommer 1908 mit „Y"-Bazillen infiziert gewesen waren. Bei 4 von 55 Soldaten, welche typische Dysenterie gehabt hatten, fanden sich die Bazillen noch nach einem halben Jahre; ebenso bei 13 von 84, bei welchen die Bazillen früher gefunden waren, ohne dass die Individuen Dysenteriesymptome gehabt hatten. Jede Person wurde einmal des Monats in den Monaten Januar bis Juli 1909 untersucht, und nur ab und zu fand man die Bazillen bei einem Individuum; es ist auch hier nicht angegeben, inwieweit die Soldaten mit Dysenteriebazillen in der Abführung Symptome

Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

von chronischer Dysenterie haben oder wie viele derselben eigentliche Rezidive gehabt haben. Obgleich man annehmen muss, dass ein Teil der in Fürth und Hagenau gefundenen Bazillenträger überhaupt nicht Dysenteriesymptome irgend einer Art darbieten oder jemals dargeboten haben, wird man doch sicher, übereinstimmend mit den Beobachtungen in früheren Jahren, welche darauf hinzeigen, dass man selten Dysenteriebazillen in der Abführung, ohne dass diese schleimig ist (Kruse, Conradi), findet, davon ausgehen können, dass jedenfalls ein wesentlicher Teil der Individuen nicht in allen Hinsichten vollständig normal gewesen ist, z. B. eine gewisse Neigung zur Diarrhöe oder zur schleimigen Abführung hat, aber nur nicht in einem so bedeutenden Grade, dass man wegen des Individuums selbst Grund hatte, dies zu berücksichtigen. Sowohl Mayer als Simon meinen denn auch nicht, dass diese chronischen Bazillenträger für gesunde Individuen angesehen werden können, und ähnlich wie Küster und Lentz denken sie, dass die Ursache dazu, dass die Bazillen nicht wieder aus dem Darme verschwinden, in der Gegenwart von atonischen Darmulzera in demselben gesucht werden muss. Mayer empfiehlt Untersuchung mit Rektoskop von solchen Bazillenträgern, hat es aber nicht selbst versucht.

Lentz' Anschauung von diesen atonischen Darmulzera stützen sich auf eine rektoskopische Untersuchung, die er in Gemeinschaft mit Kantorowicz bei zwei Dysenterierekonvaleszenten vorgenommen hat. 4—8 Wochen nach der klinischen Genesung und 5—8 Wochen nach der letzten Konstatierung von Bazillen in den Fäzes konnten bei diesen Patienten noch einzelne Ulzerationen auf der sehr roten Schleimhaut des Rektums bemerkt werden.

Ausserhalb des Darmes und der Mesenterialdrüsen findet man in der Regel nicht die Bazillen (Shiga, Amako, Wollstein, Aveline, Boycott und Macdonald, Eyre). Nur Brückner hat einmal Y-Bazillen in den kleinen Gallengängen in der Leber bei einem Dysenteriebazillenträger post mortem und Aveline, Boycott und Macdonald einmal Flexner-Bazillen in der Milz gefunden.

Eine besondere Erwähnung verdienen die Untersuchungen, welche die Dysenteriebazilleninfektion als Ursache der Gastroenteritis bei kleinen Kindern betreffen.

Wie es aus dem Nachfolgenden hervorgehen wird, hat diese Frage für die meisten der europäischen Forscher eine ganz unwesentliche Rolle bei ihren Untersuchungen und Erwägungen über die bazilläre Dysenterie gespielt und die Beobachtungen, welche besonders von seiten der Amerikaner hierüber gemacht worden sind, können kaum als hinreichend angesehen werden.

Nachdem Vedder und Duval im Jahre 1901 die ersten gewesen waren, welche in Amerika Dysenteriebazillen bei vielen Fällen von Dysenterie fanden, waren es Duval und Basset in demselben Lande,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

welche im folgenden Jahre daran dachten, nach den Bazillen bei Sommerdiarrhöe der Kinder zu suchen, welche ja in mehreren Hinsichten, besonders bei der schleimigen und nicht selten blutigen, dünnen Abführung, Aehnlichkeiten mit der Dysenterie zeigen konnte; sie fanden dann bei Untersuchungen in Baltimore die Bazillen in 42 von 54 Fällen. Hiernach meinten sie sich zu der Vermutung berechtigt, dass die Aetiologie der Sommerdiarrhöe der kleinen Kinder in einer Dysenteriebazilleninfektion zu suchen war.

In dem folgenden Jahre (1903) nimmt dann Flexner auf dem Rockefellerschen Institute in New York die Frage auf, und es wird in der Weise arrangiert, dass in diesem Jahre 12 Bakteriologen in New York, Philadelphia, Boston und Baltimore alle auf einigen Hospitälern während einer bestimmten Zeit aufgenommenen Fälle der Krankheit untersuchen. Damit die Untersuchungen gleichartig werden konnten, bekamen die Bakteriologen, welche früher mit der Bakteriologie der Dysenteriebazillen nicht gearbeitet hatten, bei Flexner einen Kursus. Von Allem, was überhaupt den Charakter eines infektiösen Darmkatarrhs darbot, wird die Abführung ohne Rücksicht auf das oft vielfach verschiedene klinische Bild bei den verschiedenen Patienten untersucht. Weiter wird dafür gesorgt, dass die Abführung so schnell als möglich nach dem Stuhlgange zur Untersuchung kommt. Das Resultat war, dass unter 412 Fällen Dysenteriebazillen 279mal, in ca. 63,2 pCt. gefunden wurden. In 26 der 279 Fälle handelte es sich um Shiga-Kruse-Dysenteriebazillen; in allen übrigen 254 Fällen fanden sich mannitvergärende, giftarme Dysenteriebazillen.

Bei den verschiedenen Untersuchern schwankt die prozentische Angabe von Fällen mit Dysenteriebazillen von 94 bis 25. Flexner meint, dass die Ursachen der niederen Angaben vielleicht darin zu suchen sind, dass sich die Laboratoriumsverhältnisse an den betreffenden Orten etwas schwierig gestaltet haben, z. B., dass die Abführung aus dem Hospitale ziemlich lange unterwegs gewesen ist und die Dysenteriebazillen dabei von Kolibazillen überwachsen waren. Dass die Ursache der grossen Verschiedenheit in dem Resultate der einzelnen Untersucher vielleicht auch in gewissem Grade darin zu suchen ist, dass die Infektion in grösserer Stärke in einigen Orten als in anderen auftrat, was ja wahrscheinlich sein kann, daran scheint er kaum gedacht zu haben. Flexner meint sich berechtigt zu schliessen, dass die Dysenteriebazilleninfektion in einer sehr grossen Zahl der Fälle sich als die Ursache der sogenannten Sommerdiarrhöe bei kleinen Kindern zeigt, wenn sie auch wohl kaum als die einzige angesehen werden kann.

Andere amerikanische Verfasser wie Hastings, Knox und Shorer und Weawer und Tunnicliff fanden bald nachher ähnliche Verhältnisse bei anderen Epidemien von Kinder-Cholerine in Amerika, während wieder andere, wie Schwartz, Pease und Shaw und Collins, kaum so

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

häufig die Dysenteriebazillen fanden, augenscheinlich, weil die Infektion nicht immer und in allen Orten in Amerika gleich häufig ist.

Die Flexnersche Anschauung von der Aetiologie der Kinder-Cholerine kann keineswegs als allgemein anerkannt oder in höherem Grade von europäischen Verfassern bestätigt angesehen werden; es muss dann aber auch zugestanden werden, dass auch keiner derselben ähnliche Untersuchungen entweder in so grosser Ausdehnung oder scheinbar mit so grosser Genauigkeit vorgenommen hat.

Leiner in Wien ist vielleicht der erste, der hier in Europa Dysenteriebazillen bei Kindern, ohne dass diese typische Dysenterie hatten, gefunden hat. Er findet in 7 Fällen Flexners Dysenteriebazillen bei Kindern, welche klinisch Symptome wie bei Enteritis follicularis hatten. Er scheint übrigens nicht Abführung von Kindern mit Gastroenteritis in grösserer Ausdehnung untersucht zu haben.

Jehle und Charlton haben — ebenfalls in Wien — einige Kinder (sie sagen nicht wie viele) mit Cholerine untersucht; sie fanden nur in zwei Fällen, wo überdies keine besonderen Darmsymptome bestanden, Dysenteriebazillen. In einer späteren Arbeit gibt Jehle an, dass sporadische Fälle von Dysenterie bei Kindern nicht selten sind, aber bei Dyspepsie, Sommerdiarrhöe und Cholera infantum hat er die Bazillen niemals gefunden; auch hier wird nicht angegeben, wieviel Fälle er untersucht hat.

Manicatide hat in Jassy und Umgegend 54 Fälle von Kinder-Cholerine untersucht; in 5 Fällen fand er Dysenteriebazillen, bei Kindern, die über ein Jahr alt waren; er meint konstatiert zu haben, dass Dysenteriebazilleninfektion wenigstens in dieser Gegend keine Rolle als Ursache der Cholerine bei Kindern unter einem Jahre spielt.

In Deutschland hat nur Rimpau[1]) eine leidlich ausgedehnte Untersuchung dieser Frage vorgenommen. Im Sommer 1910 untersuchte er die Abführung von 122 poliklinisch behandelten Kindern mit allen Arten von Darmstörungen: Dyspepsie, Diätfehler, akuter und chronischer Magen- und Darmkatarrh, klinische Dysenterie usw., nur in einem Falle findet er Flexners Dysenteriebazillen, in 9 Fällen paratyphusähnliche Bazillen und in den übrigen keine Bakterien von bekannter pathogener Bedeutung.

Allein Hennon in Frankreich scheint unter den europäischen Verfassern der einzige zu sein, welcher meint, dass den Dysenteriebazillen eine grössere Bedeutung als ätiologischer Faktor bei vielen Fällen von Kinder-Cholerine beigelegt werden muss. Er unterscheidet bei dieser Krankheit zwei Formen: eine spastische, welche nicht durch Tierorganismen verursacht ist, und eine andere, die durch Infektion mit Dysenteriebazillen verursacht ist. In 10 Fällen findet er diese Bazillen; man be-

1) Siehe jedoch später Gildemeisters und Baerthleins Untersuchungen, Seite 109.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

kommt aber keinen Eindruck von der Häufigkeit, mit welcher ein solcher Befund erwartet werden kann.

Morgan in England und Bahr hier in Dänemark haben beide zahlreiche Fälle von Kinder-Cholerine untersucht, ohne dass sie meinen, jemals Dysenteriebazillen gefunden zu haben. Die Untersuchungen dieser Verfasser haben indessen nicht besonders auf diese Bazillen, sondern eher auf bestimmte andere Bazillen gezielt; das spezielle Verfahren bei der Aufsuchung von Dysenteriebazillen, z. B. unter anderem Untersuchung des Stuhls so schnell wie nur möglich nach Absetzen desselben, ist dabei möglicherweise nicht immer zur vollen Anwendung gekommen. Aus der tabellarischen Uebersicht Morgans von den bakteriologischen Eigenschaften einiger der gefundenen Bakterien geht übrigens hervor, dass einzelne der Bazillen sehr gut Dysenteriebazillen sein können; er ist bloss nicht imstande gewesen, zur Zeit eine bestimmte Entscheidung hierüber zu treffen.

Wenn man in Betracht zieht, dass die Untersuchungen Rimpaus nur poliklinisch behandelte Kinder betreffen und dass viele derselben augenscheinlich nicht als an Gastroenteritis Leidende aufgeführt werden konnten, so sieht man also, in welchem geringen Grade die Frage hier in Europa untersucht ist. Wenn auch einzelne europäische Verfasser (Leiner, Knöpfelmacher, Kruse) meinen, dass man bei der klinischen Enteritis follicularis der kleinen Kinder immer an die Möglichkeit einer Dysenteriebazilleninfektion denken muss, ist es doch augenscheinlich, z. B. bei Durchsicht der neuesten Hand- und Lehrbücher über Kinderkrankheiten (Pfaundler und Schlossmann 1910, Feer 1912), wo gar nicht oder jedenfalls nur sehr im Vorbeigehen von der möglichen Ursache der Dysenteriebazilleninfektion für die Fälle von klinischer Kinder-Cholerine gesprochen wird, dass die meisten europäischen Kliniker im allgemeinen nicht glauben, dass mancher Fall von klinischer Kinder-Cholerine als ein atypischer Fall von Dysenterie aufzufassen ist.

Dass die Bakteriologen aus dem Rockefellerschen Institute in so vielen Fällen Dysenteriebazillen gefunden haben, ist nach der Meinung Lentz' ganz einfach darin zu suchen, dass es sich bei ihren Untersuchungen gar nicht um gewöhnliche Fälle von Sommerdiarrhöe, sondern in Wirklichkeit um eine typische Dysenterie, welche eben bloss besonders ausgebreitet in Amerika zu sein scheint, gehandelt hat. Er bemerkt ausdrücklich, dass allgemeine Sommerdiarrhöe und Dysenterie bei Kindern von einander unterschieden werden müssen. Darüber sind wohl jetzt alle Verfasser übrigens einig, indem die Anschauung von Duval und Basset sich ja offenbar nicht hat behaupten können. Welche Schwierigkeit klinisch mit dieser Entscheidung verbunden ist, scheint indessen Lentz nicht recht eingesehen zu haben. Wenn er z. B. sagt, dass die amerikanischen Fälle von Cholerine mit Dysenteriebazillen auch klinisch als Dysenterie aufzufassen sind, weil die Patienten schleimige

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und in vereinzelten Fällen auch blutige Abführung hatten, so ist dies doch keineswegs anders, als was so überaus häufig bei der Krankheit, die allgemein Kinder-Cholerine genannt wird, gefunden wird.

Ob man klinisch gesehen einen sicheren Unterschied zwischen Gastroenteritisfällen mit und ohne Dysenteriebazillen beobachten kann, muss als nicht entschieden dahingestellt bleiben. Die Beobachtungen, welche in dieser Hinsicht von verschiedenen Klinikern in Amerika eben im Anschluss an die ausgedehnten bakteriologischen Untersuchungen von Flexners Schülern gemacht worden sind, haben nämlich keinen solchen sicheren Unterschied zutage gebracht. Emmet Holt hat alle die Beobachtungen in einer klinischen Uebersicht über die Fälle gesammelt; aus derselben geht hervor:

Die Infektion wird sowohl bei „Brustkindern" als bei Kindern, welche künstliche Ernährung bekommen haben, gesehen. Sie zeigt sich 1. als eine akute primäre Infektion bei früher gesunden Kindern, 2. als eine subakute Infektion ohne frühere akute Symptome, 3. im Vereine mit anderen Krankheiten, Masern usw. und 4. oft als eine terminale Infektion bei Kindern mit Marasmus oder bei schlecht ernährten Kindern.

Sie kommt sowohl als eine milde, als eine schwere Infektion vor; entweder allein mit intestinalen Symptomen oder mit vorzüglich konstitutionellen Symptomen.

Von 237 Fällen waren 91 mit schwerer Infektion und vielem Schleim und gewöhnlich mit Blut in der Abführung verbunden, 81 mit mässiger Infektion und vielem Schleim und oftmals Blut, 63 mit milder Infektion und selten mit Blut. Ab und zu etwas Fieber, in anderen Fällen nicht. Im ganzen fanden sich alle Grade der Abstufung zwischen der Stärke der Infektion und der Darmstörung; jedoch mit einer Ausnahme, der sogenannten Cholera infantum, der ernsten, akuten, intestinalen Intoxikation mit plötzlichem gewaltsamem Anfang, fortdauerndem Erbrechen, hohem Fieber, starker Prostration, frühzeitigem Kollaps und in der Regel schnellem Tod; hier wurden keine Dysenteriebazillen, vielleicht mit Ausnahme von einem Falle, gefunden. Bei chronischer Dyspepsie sind die Bakterien nicht gefunden, wenn auch Schleim vorhanden war. Die häufigste Form ist die akute, febrile, mit schleimiger, oft bluttingierter Abführung.

Die Beobachtungen, die Knox über die Fälle von Duval und Basset aus dem Jahre 1902 und später Knox und Shorer, Hastings, Michael (Weawer und Tunnicliff) bei anderen Fällen machten, waren im wesentlichen dieselben.

Dass eine Dysenteriebazilleninfektion bei Kindern leicht verlaufen kann, haben übrigens auch europäische Verfasser wie Leiner und Lentz selbst beobachtet. Lentz erwähnt z. B. Fälle, die er in Gemeinschaft mit Kantorowicz in Berlin untersucht hat, in welchen kaum einmal Schleim in der Abführung gefunden wurde.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mit welchem Rechte Lentz von diagnostischen Fehlern bei den amerikanischen Verfassern sprechen kann und wo er im ganzen meint, dass die Grenze zwischen Sommerdiarrhöe und Dysenterie bei Kindern auf Grundlage von den bis jetzt gemachten Beobachtungen gezogen werden kann, ist, wie das Obenstehende zeigt, nicht ganz deutlich.

In betreff eines für Dysenterie recht charakteristischen Symptoms wie der Vermischung der Abführung mit Blut legt Flexner etwas Gewicht darauf, dass nur ein Drittel der Proben, in welchen Dysenteriebazillen gefunden wurden, mehr oder weniger blutig waren; ja selbst in Abführung ohne Schleim sind gelegentlich Bazillen gefunden worden.

Typische Dysenterieepidemien bei Kindern mit Bazillen sind in Europa mehrmals beschrieben; ausser von Leiner und Jehle sind solche u. a. von Lentz, Auché und Campana und jüngst von Bauer, Ellenbeck und Fromme beobachtet und beschrieben.

Wie lange nach einem Anfall von Dysenterie ein Patient Dysenteriebazillen auszuscheiden pflegt und dann für seine Umgebungen gefährlich sein kann, davon bekommt man bei den früher erwähnten Nachuntersuchungen bei der Fürther und bei der Hagenauer Epidemie einen Eindruck.

Mayer nimmt hiernach eine Isolation der Patienten vor, bis sie sich bei einer häufig wiederholten Untersuchung der Fäkalien als bazillenfrei während 3 Monaten gezeigt haben; für Individuen, bei welchen Bazillen ohne vorausgehende Krankheit gefunden sind, fordert er Isolation, bis sie durch 4 Wochen bazillenfrei gewesen sind. Simon, welcher die Nachuntersuchungen bei der Hagenauer Epidemie vornahm, meint, dass jeder Dysenteriekonvaleszent zum mindesten einmal des Monats untersucht werden muss und erst als ungefährlich angesehen werden kann, wenn keine Bazillen dreimal hintereinander gefunden sind. Im Gegensatz zu Mayer meint er jedoch nicht, dass eine strenge Isolierung der Bazillenträger notwendig ist; so meint er, dass Soldaten, welche Bazillenträger sind, wohl Dienst machen können, wenn sie unter guten hygienischen Verhältnissen in einer Kaserne sind, wogegen Dienst im Felde und in der Küche nicht erlaubt werden darf.

Auch Boehncke empfiehlt, dass die Untersuchung von Dysenteriekonvaleszenten in Deutschland in derselben umfassenden und genauen Weise wie bei den Typhusrekonvaleszenten vor sich gehen muss.

Eigene Untersuchungen.

Wie es aus der an einer anderen Stelle veröffentlichten Abhandlung über die Bakteriologie der Bazillen hervorgehen wird, habe ich giftarme Dysenteriebazillen unter drei verschiedene Stämme gehörend gefunden. Unter die zwei ersten dieser Gruppe gehören nach aller Wahrscheinlichkeit alle früher als giftarme Dysenteriebazillen sicher erkannte Bazillen („Flexner“, „Y“ und Strong), und die letzte umfasst Bazillen, welche

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

früher nicht mit Sicherheit als Dysenteriebazillen erkannt worden sind, die man aber jetzt als solche betrachten muss.

In ca. 2 Jahren habe ich alle an die Diagnosestation des Seruminstitutes eingesandten Proben von Fäkalien systematisch auf Dysenteriebazillen untersucht, ohne zu berücksichtigen, auf welche Krankheiten diese Proben sonst untersucht werden sollten (Typhus, Paratyphus, Dysenterie usw.); im ganzen ca. 1500 Proben ausser ca. 100 Urinproben. Dabei habe ich von April 1911 bis März 1913 die Bazillen an Proben von 69 verschiedenen Individuen isoliert; 18mal sind es Bazillen von Gruppe I, 15mal von Gruppe II und 36mal von Gruppe III gewesen.

Mit Ausnahme von einem Falle (zureisender Seemann) habe ich die Shiga-Kruseschen Dysenteriebazillen nicht gefunden — ausserhalb der früher erwähnten Epidemie in Thisted 1911. Die Bazillen der drei Gruppen I, II, III gehen dann ausschliesslich Mannit-vergärende giftarme Dysenteriebazillen an.

Es kann gleich gesagt werden, dass die Fälle sich nicht in grösseren Epidemien gruppieren, obwohl sich für einige der Fälle ein Zusammenhang konstatieren lässt, wie es später näher gezeigt werden soll Es ist so gut wie ausschliesslich von einem sporadischen Vorkommen die Rede, welches auch zum Teil daraus hervorgeht, dass die Fälle einigermassen gleichmässig über den ganzen Zeitraum zerstreut vorkommen, wie nachfolgendes Schema zeigt.

	1911			1912			1913		
	Erwachsene	Kinder		Erwachsene	Kinder		Erwachsene	Kinder	
		> 10 Jahr / 10 Jahr > 1 Jahr	< 1 Jahr		> 10 Jahr / 10 Jahr > 1 Jahr	< 1 Jahr		> 10 Jahr / 10 Jahr > 1 Jahr	< 1 Jahr
Januar	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Februar	—	—	—	—	—	1	—	1	—
März	—	—	—	—	—	—	1	1	—
April	1	—	—	1	—	—	—	—	—
Mai	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Juni	1	—	—	2	1	—	—	—	—
Juli	—	—	—	—	3	—	—	—	—
August	2	1	—	3	2	9	—	—	—
September	8	3	4	1	1	2	—	—	—
Oktober	2	4	—	1	3	2	—	—	—
November	1	—	—	—	2	1	—	—	—
Dezember	2	1	—	—	1	—	—	—	—

Dieses Schema sagt nichts von der Häufigkeit der Infektion hier im Lande zu den verschiedenen Zeiten, indem man durchaus nicht davon ausgehen kann, dass ich zu irgend einem Zeitpunkte geschweige in der ganzen Zeit die Abführung aller verdächtigen Patienten zur Untersuchung bekommen habe.

Obwohl es ja bekannt ist, dass Dysenterie und ähnliche Infektionen am häufigsten im Herbst oder am Ende des Sommers vorkommen,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und obwohl es auch hiermit in guter Uebereinstimmung ist, dass ich besonders in den Monaten August, September, Oktober viele Fälle gefunden habe, hat doch der relativ grosse Fund von Bazillen in diesen Monaten seine Ursache auch darin, dass die ganze Shiga-Kruse-Dysenterieepidemie in Thisted im Sommer 1911, von welchen die Zeitungen so viele Berichte brachten, auftrat; die Leute rings im Lande wurden dabei aufgescheucht, und viele Fälle, die wohl sonst kaum beachtet worden waren, kamen dabei zur Untersuchung. Die vielen Fälle im Spätsommer 1912 wurden wesentlich durch eine ausgedehnte Untersuchung von Gastroenteritis bei kleinen Kindern verursacht.

Uebrigens kommen auch Fälle über das ganze Jahr verstreut vor, ja selbst in den Wintermonaten habe ich vereinzelte angetroffen.

Befund von Dysenteriebazillen bei darmgesunden Menschen.

Ich habe die Bazillen bei 3 Personen, von welchen mir nicht bekannt dass sie Dysenterie oder eine andere Form von Diarrhöe gehabt haben, gefunden; alle drei waren erwachsene Frauen. Doch lagen nur für eine derselben bestimmte Angaben von der Patientin selbst und von ihrem Arzte vor, dass sie solche Symptome nicht gehabt hat; es handelte sich hier um eine verheiratete Frau aus Thisted, deren Abführung immer natürlich, ohne Schleim oder Blut, war; dieselbe wurde mehrmals untersucht, weil ihr Gatte, welcher Desinfektor war, und ihre drei Kinder während der Thisted-Epidemie Shiga-Kruse-Dysenterie hatten, während sie allein in der Familie nicht davon betroffen wurde. Bei der ersten Untersuchung am 9. Oktober 1911 wurden keine Dysenteriebazillen irgend einer Art gefunden; bei der zweiten Untersuchung am 17. Oktober 1911 wurden zahlreiche Dysenteriebazillen von Gruppe I (keine Shiga-Kruse-Bazillen), und bei der dritten Untersuchung am 22. Oktober 1911 wieder keine Dysenteriebazillen irgend einer Art gefunden; ihre Abführung war immer natürlich und nicht häufiger als gewöhnlich (alle drei Tage) gewesen.

Zwei Stämme rührten von Proben von Fäkalien her, die zur Untersuchung von Typhusbazillen eingesandt waren. Das Individuum, von welchem ich den einen Stamm bekam, zeigte sich später bei wiederholten Untersuchungen als Typhusbazillenträger, während Dysenteriebazillen niemals später wieder gefunden wurden; ob es möglich ist, dass sie ausser ihrer Typhusinfektion zugleich eine dysenterische Diarrhöe gehabt haben kann, wird man nimmer anamnestisch aufklären können. Ueber das zu dem anderen Stamm gehörige Individuum ist es mir nicht möglich gewesen, irgend welche Aufklärungen zu bekommen, auch für diesen Patienten liegt denn wohl die Möglichkeit eines Darmleidens vor.

In der Tat ist es denn nur ein Individuum mit Dysenteriebazillen in der Abführung, für welches es mit einiger Sicherheit aufgeklärt ist, dass dasselbe kein akutes Darmleiden gehabt hat. Indessen erreicht dieser

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Befund doch erst eine vollständige Bedeutung durch einen Vergleich mit den in demselben Zeitraum untersuchten Proben von Fäkalien.

In der Zeit vom September 1911 bis März 1913 — im ganzen 19 Monate — habe ich 1515 Proben von Fäkalien untersucht. Zieht man hiervon einige Proben von Shiga-Kruseschen Dysenteriepatienten in Thisted ab, so bleiben 1482 Proben übrig, welche ich in diesem Zeitraum auf Dysenteriebazillen untersucht habe, ohne zu berücksichtigen, warum sie übrigens untersucht werden sollten. In 62 dieser Proben (von 58 Patienten) wurden Dysenteriebazillen gefunden, in 1420 keine. Wie viele dieser Proben von Individuen, die keine Symptome von Dysenterie gehabt haben, stammen, weiss ich nicht, aber die Zahl zeigt jedenfalls mit Sicherheit, dass Funde von Dysenteriebazillen im allgemeinen keineswegs ein häufig vorkommendes Phänomen sind.

Diese 1420 Proben lassen sich übrigens in der folgenden Weise näher verteilen (siehe die zwei folgenden Schemata): 48 sind Proben von den Individuen, bei welchen Dysenteriebazillen ein andermal gefunden sind, 18 enthielten Blut (ab und zu auch Schleim), 37 waren mit Schleim gemengt (ohne Blut), und 141 rührten von Kindern mit Gastroenteritis (mit oder ohne Schleim und Blut her; werden diese $48+18+37+141=244$ von 1420 abgezogen, bekommt man 1176 Proben von Individuen, bei welchen einige Wahrscheinlichkeit vorliegt, dass der bei weitem grössere Teil derselben keine dysenterischen Symptome gehabt hat. Diese Individuen sind teils verdächtige Typhus- oder Dysenteriebazillenträger, folglich in der Regel aus der Umgebung und den Verwandten von Typhus- oder Dysenteriepatienten, oder auch Typhusrekonvaleszenten gewesen. Nicht wenige der Proben stammen von denselben Individuen, im ganzen etwa ein Drittel der 1176, welche demnach von 800—900 verschiedenen Individuen herrühren. In 107 der 1176 Proben fanden sich Typhusbazillen und in 4 Paratyphusbazillen.

99 mal habe ich Urinproben untersucht; ich habe 12 mal Typhusbazillen, aber niemals Dysenteriebazillen gefunden. Indessen habe ich nicht selten im Urin Bazillen gefunden, welche in der ersten Zeit kaum von Dysenteriebazillen mit Rücksicht auf die kulturellen Verhältnisse unterschieden werden konnten, namentlich gaben sie nicht gleich Gasentwickelung in Glukoseagar; die meisten haben indessen später nach Umsäen nach einiger Zeit Gasentwickelung gegeben und haben die Gelatine verflüssigt; agglutinatorisch haben sich keine derselben wie Dysenteriebazillen verhalten.

Das Aussehen der Abführung mit und ohne Befund von Dysenteriebazillen.

In den 1482 Abführungen, die in dem früher erwähnten Zeitraum auf Dysenteriebazillen untersucht worden sind, sind Dysenteriebazillen in 62 gefunden, und 48 mit negativem Resultat der Untersuchung rühren von denselben Individuen her, von welchen diese 62 stammen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

1482 { a) 62 mit Dysenteriebazillen
1420 ohne Dysenteriebazillen { b) 48 von denselben Individuen wie die 62 mit Dysenteriebazillen
c) 1372 von Individuen, bei welchen keine Dysenteriebazillen gefunden sind.

Indem ich eine besondere Untersuchung bei Gastroenteritis kleiner Kinder in Kopenhagen vorgenommen habe, und weil die Abführungen von denselben sehr schnell nach dem Stuhlgang zur Untersuchung gekommen sind und deshalb nicht so gut mit den anderen Proben verglichen werden können, lässt sich die Abführung in den Gruppen a), b) und c) nach folgendem Schema anordnen:

	Von Kindern in Kopenhagen unter 6 Jahr.				Von allen anderen als die unter die vorhergehenden Rubriken gehörigen		
	Von Kindern mit Gastroenteritis			Von Kindern, die akute Diarrhöe nicht gehabt haben	Blut mit oder ohne Schleim und Fäzes	ohne Blut	
	Blut mit oder ohne Schleim und Fäzes	ohne Blut: mit Schleim	ohne Blut: ohne Schleim			mit Schleim	ohne Schleim
Gruppe a) 62	3	23	4	0	12	12	8
„ b) 48	0	10	7	0	1	12	18
„ c) 1372	1	87	53	125	18	37	1051

Nur eine der dysenteriebazillenfreien Abführungen von Kindern in Kopenhagen hat Blut enthalten; dagegen findet man zwischen den anderen Proben 19, welche mehr oder weniger mit Blut gemischt waren und doch keine Dysenteriebazillen enthielten. Hierbei muss bemerkt werden, dass es nicht sicher ist, ob die Patienten, von welchen die Proben stammen, dysenterieähnliche Symptome oder überhaupt Zeichen einer akuten Infektionskrankheit gehabt haben. Die in dem Institut eingegangenen Mitteilungen bezüglich des Individuums berechtigen nicht immer zu einer solchen Annahme. Indessen hat man doch wohl Grund zu vermuten, dass für die meisten dieser 19 Personen in der Tat die Rede von dysenterieähnlichen Symptomen gewesen ist. Dass ich in diesen Fällen Dysenteriebazillen nicht gefunden habe, ist nach meiner Annahme am ehesten durch die in der Regel langsame Versendung verursacht, während der die Bazillen entweder von Kolibazillen überwachsen werden können, oder, was vielleicht von noch grösserer Bedeutung ist, bei der bakteriziden Einwirkung des Blutes zu Grunde gegangen sein können; es sind nämlich sehr oft grosse Mengen von Blut, um die es sich handelt. Ich bin nun nicht imstande zu entscheiden, welche Abführungen beinahe ausschliesslich aus Blut bestanden haben bzw. mit wenig Schleim vermengt, und in welchen das Blut z. B. nur als Streifen und Flecke auf dem Schleim gewesen war; aber ich habe den bestimmten Eindruck, dass es am ehesten die sehr blutigen waren, in denen die Bazillen nicht gefunden werden konnten.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ein einziges Mal ist es mir auch gelungen, die Dysenteriebazillen in einer Abführung ohne Schleim und Blut zu finden, und zwar bei einem Patienten, wo ich 4 Tage früher in der stark blutigen Abführung die Bazillen nicht finden konnte. Soviel ich weiss, habe ich in anderen Fällen nicht Gelegenheit gehabt, die Untersuchung einer neuen Probe von Fäkalien von den Patienten, deren blutige Abführung bei der einmaligen Untersuchung ein negatives Resultat gegeben hat, zu wiederholen; bei zukünftigen Untersuchungen muss auf eine solche Wiederholung sicher grosses Gewicht gelegt werden.

Dass der Patient kurz nach der ersten Untersuchung so gut wie vollständig gesund ist, und dass eine fortgesetzte Untersuchung nach der Meinung des Arztes nicht mehr notwendig ist — welche Antwort ich gelegentlich auf meine Bitte um eine neue Probe zur Untersuchung erhalten habe —, kann der Arzt nicht als einen hinreichenden Standpunkt wegen der eventuell fortdauernden Infektionsmöglichkeiten annehmen.

Die Untersuchung der Abführung von Kindern unter 6 Jahren in Kopenhagen (eine Altersgrenze, die eigentlich ganz willkürlich ist, aber aus dem Grunde, weil 6 Jahre als das höchste Alter von Kindern, die auf Gastroenteritis untersucht wurden, angesetzt ist), wird später wegen der speziellen Untersuchung, die ich über das Verhältnis zwischen Gastroenteritis und Dysenteriebazilleninfektion vorgenommen habe, erwähnt werden.

Klinik.

Einleitende Bemerkungen.

Die Mitteilungen, die ich von den Symptomen, welche die Infektion begleitet haben bei den Individuen, bei welchen ich Dysenteriebazillen gefunden habe, geben kann, machen keinen Anspruch darauf, erschöpfend zu sein; nur äusserst wenige der Patienten habe ich selber gesehen und bei keinem derselben habe ich die Gelegenheit gehabt, den Verlauf zu verfolgen. Für einige habe ich die Krankenjournale durchgesehen, aber viele sind überhaupt nicht in einem Krankenhause oder in einem Hospital behandelt worden. Nur in einigen Hinsichten vermag ich daher Mitteilungen von einiger Bedeutung für die Klinik der Krankheit zu machen.

Zuerst muss gesagt werden, dass sich kein entscheidender Unterschied zwischen der Art, der Stärke und der Dauer der Infektion wahrnehmen lässt, sei es, dass dieselbe von Bazillen der Gruppe I oder II oder III verursacht wird. Alle Bazillen können Infektionen mit typischen dysenterischen Symptomen geben, welche bald leicht, bald etwas schwerer verlaufen, bei einigen Patienten einen ausgesprochen akuten und bei anderen einen mehr chronischen Verlauf haben.

In dem nachfolgenden Schema sind die Fälle teils nach der Art der infizierenden Bazillen und teils nach der Heftigkeit der Infektion geordnet. Bei schweren Fällen werden solche mit starkem Allgemeinleiden

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

(hohes Fieber, starke Intoxikation, Kollaps und ähnliches), bei leichten solche mit kurzdauernder Diarrhöe ohne Blut und ohne Allgemeinleiden und bei mittelschweren alle anderen Fälle verstanden. Mit „Kindern" werden Individuen unter 10 Jahren gemeint.

	Ohne Angaben	Schwere Fälle	Mittelschwere Fälle	Leichte Fälle	Scheinbar keine Krankheit	Total
Gruppe I	1 { 1 Erwachsener, 0 Kinder	4 { 0 Erwachsene, 4 Kinder	12 { 5 Erwachsene, 7 Kinder	0	1 { 1 Erwachsener, 0 Kinder	18 { 7 Erwachsene, 11 Kinder
Gruppe II	2 { 2 Erwachsene, 0 Kinder	3 { 2 Erwachsene, 1 Kind	10 { 5 Erwachsene, 5 Kinder	0	0	15 { 9 Erwachsene, 6 Kinder
Gruppe III	5 { 1 Erwachsener, 4 Kinder	9 { 2 Erwachsene, 7 Kinder	20 { 7 Erwachsene, 13 Kinder	2 { 0 Erwachsene, 2 Kinder	0	36 { 10 Erwachsene, 26 Kinder
Total	8 { 4 Erwachsene, 4 Kinder	16 { 4 Erwachsene, 12 Kinder	42 { 17 Erwachsene, 25 Kinder	2 { 0 Erwachsene, 2 Kinder	1 { 1 Erwachsener, 0 Kinder	69 { 26 Erwachsene, 43 Kinder

Nur viermal ist ein tödlicher Ausgang eingetreten, also in ca. 6 pCt. der Fälle. Alle vier waren Kinder unter 13 Monaten; eins war mit einem Bazillus der Gruppe I und drei mit Bazillen der Gruppe III infiziert.

Am häufigsten ist eine Infektion mit Bazillen der Gruppe III, nämlich ein wenig häufiger als mit den beiden anderen Gruppen zusammengerechnet gefunden.

43mal hat es sich um Kinder unter 10 Jahren, 26mal um ältere Individuen, soweit man aufklären konnte, alle über 20 Jahre alt, gehandelt.

In dem Folgenden werden meine Wahrnehmungen über die Klinik der Dysenteriebazilleninfektion, ohne zu berücksichtigen, von welcher Bazillengruppe die Infektion verursacht wird, mitgeteilt werden.

Die 69 Individuen mit Dysenteriebazillen in der Abführung teile ich in zwei Gruppen: eine Gruppe B, die Kinder in Kopenhagen mit der klinischen Diagnose Gastroenteritis und eine Gruppe A, die alle anderen Fälle einschliesst.

Gruppe A.

Diese Gruppe umfasst 45 Individuen. Unter denselben finden sich vereinzelte, von welchen keine oder jedenfalls nur äusserst sparsame Angaben vorliegen. Dies gilt von den früher erwähnten zwei Individuen, deren Fäkalien zur Untersuchung auf Typhusbazillen eingesandt waren, und von welchen keine Angaben, ob dysenterische oder ähnliche Symptome vorhanden gewesen sind, vorliegen, weiter den einen Fall aus Thisted, in welchem es als sicher angegeben wird, dass keine Krankheit im Anschluss an den Befund von Dysenteriebazillen vorhanden gewesen war. Von allen den anderen 42 Individuen liegen hinreichende Kriterien dafür vor, dass sie eine akute oder chronische Diarrhöe haben oder gehabt haben.

Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Wie bekannt, rechnet man zu den dysenterischen Symptomen: Tenesmus und blutige, schleimige Diarrhöe.

In wie vielen Fällen unter den 42 Tenesmi vorhanden gewesen sind, vermag ich nicht mit Bestimmtheit zu sagen. Die Diagnose: „Dysenterie" oder der Fall als mit „dysenterischen Symptomen verlaufend", findet sich jedenfalls in 16 Fällen von dem Arzte angegeben, könnte aber sicher in noch zahlreicheren angegeben werden.

In allen 42 Fällen bestand eine Diarrhöe und es ist angegeben, dass dieselbe jedenfalls bei 36 mit Schleim gemengt war. In 6 Fällen liegen dafür keine Angaben vor, in keinem Falle ist es angegeben, dass die Abführung **nicht** mit Schleim gemengt war. Uebrigens ist eine geringe Beimischung von Schleim in der Abführung ja ein Phänomen, welches leicht der Aufmerksamkeit entgehen kann.

Eine grössere Aufmerksamkeit wird dagegen die Beimischung mit Blut erregen und in 37 Fällen ist dann auch „blutige Abführung" konstatiert (für drei Fälle ist die Angabe hierüber jedoch nur in der Form einer Mitteilung von „dysenterischen Symptomen" gegeben). In 4 Fällen ist nichts von einer blutigen Abführung erwähnt, aber nur in einem einzigen Falle (Kind, zwei Jahre alt), meint man dieses mit Bestimmtheit nicht bemerkt zu haben.

In ca. 90 pCt. dieser Fälle mit Dysenteriebazilleninfektion ist dann von blutig schleimigen Diarrhöen die Rede gewesen.

Bei der Untersuchung war die Abführung unter den 42 Fällen nur 13mal, also in etwas mehr als 30 pCt., blutig.

Dass eine Dysenteriebazilleninfektion im grossen und ganzen in einer so grossen Prozentzahl der Fälle (ungefähr 90) blutige Diarrhöe geben sollte, kann man selbstverständlich nicht hieraus schliessen; man muss ja wohl daran erinnern, dass diese Gruppe der Fälle eben solche umfasst, welche klinisch mehr oder weniger Aehnlichkeit mit Dysenterie haben und gerade aus diesem Grunde in der Regel wegen der blutigen Diarrhöe zur Untersuchung kamen. Bei der Erwähnung von dem Resultate der Untersuchung der Gastroenteritiden bei kleinen Kindern wird sich Gelegenheit zu weitergehender Diskussion über diese Verhältnisse geben.

Eine Statistik über die Anfangsweise und die Gegenwart von Fieber, Unwohlsein, Unklarheit, Schmerzen und ähnlichen Symptomen kann nicht gebracht werden, dafür ist der Verlauf der Krankheit in der Regel zu leicht gewesen, sodass der Arzt den Patienten oft nur einmal oder ab und zu erst nach der Kulmination der Krankheit gesehen hat. Im allgemeinen kann nun folgendes gesagt werden:

In der Regel setzt die Krankheit plötzlich mit Unwohlsein, leichtem Fieber und mehr oder weniger starker Diarrhöe ein; oft ist diese letztere gleich sehr stark mit Blut vermischt, ab und zu geschieht dieses erst nach einiger Zeit. Nur selten geht dem eigentlichen Anfall von

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Diarrhöe eine kürzere Periode mit allgemeinem Unwohlsein voraus oder wie in einem Falle mit Fieber, Dedolationen und Obstipation 6 Tage vor dem Anfall von blutiger Diarrhöe. In der Regel scheinen solche Prodromalsymptome nicht vorhanden zu sein. Das Fieber scheint selten bedeutend gewesen zu sein; nur ein paar Mal ist es stark gewesen, einmal bis auf 40° steigend; in der Regel schwindet es nach ein oder zwei Tagen. Oft bessert sich der Patient schnell, in einigen Tagen verliert die Abführung die Vermischung mit Blut und der Patient scheint hiermit beinahe wieder vollständig gesund zu sein; ab und zu ist jedoch schleimige oder dünne Abführung während längerer Zeit oder eine ziemlich langwierige Rekonvaleszenz wahrgenommen. In nicht ganz wenigen Fällen ist der Verlauf ziemlich heftig und schwer gewesen und dieses sowohl bei Erwachsenen als bei Kindern; nur einmal, bei einem neugeborenen Kinde, trat der Tod ein.

Einmal ist es bei einem erwachsenen Patienten angegeben, dass der Anfall von Albuminurie begleitet gewesen ist; wie häufig dieses Phänomen ist, kann übrigens nicht aus diesen Krankengeschichten gefolgert werden.

Komplikationen anderer Art scheinen nicht beobachtet zu sein. In zahlreichen Fällen ist oder wird augenscheinlich von einem chronischen oder chronisch rezidivierenden Verlauf die Rede.

Unter 38 Fällen, von welchen Angaben in betreff dieses Punktes vorliegen, finden sich 7, welche zu dem Zeitpunkte, in welchem die Abführung zur Untersuchung kommt und den Befund von Dysenteriebazillen gibt, als mehr oder weniger chronisch oder als Rezidive angesehen werden müssen, indem die 7 Patienten seit längerer Zeit (zwei oder mehrere Monate) dysenterische Symptome gehabt haben. In keinem dieser Fälle ist davon die Rede, dass der Patient seit dem Anfang der Krankheit ohne Unterbrechung akut leidend gewesen ist. Der Patient hat sich scheinbar von dem ersten akuten Anfall erholt, aber nachher sind mit Zwischenräumen neue gekommen, oder die Abführung im ganzen genommen niemals recht natürlich, in der Regel mit Schleim und ab und zu auch mit Blut vermischt gewesen.

Von diesen sieben liegen folgende Mitteilungen vor:

Nr. 1 hat dysenterische Symptome in den letzten zwei Monaten auf einer Reise als Matrose von Südamerika bis nach Helsingör gehabt; wahrscheinlich hat er in der meisten Zeit seine Arbeit leisten können; nach und nach haben drei andere Matrosen auf dem Schiffe ähnliche Symptome bekommen, und bei einem derselben finden sich auch bei der Ankunft in Dänemark Dysenteriebazillen.

Nr. 2 ist ein Fall mit Diarrhöe, Fieber und Schmerzen im Unterleibe, der Patient soll in Canada vor 5 Jahren „Typhus“ gehabt haben; ob eigentliche dysenterische Symptome vorhanden gewesen sind, ist nicht aufgeklärt, aber die Wahrscheinlichkeit spricht doch dafür, dass hier ein chronischer Fall vorliegt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nr. 3 ist ein erstmaliges Rezidiv, nachdem der Patient ($1^1/_2$ Jahre altes Kind) ein paar Monate früher einen akuten Anfall mit blutiger Diarrhöe und einer ziemlich langwierigen Rekonvaleszenz gehabt hat.

Nr. 4 und 5 (Erwachsene) sind beides Fälle, in denen 3—4 Monate früher akute dysenterische Anfälle auftraten, und in welchen später zu keinem Zeitpunkte von einer vollständigen Genesung die Rede war, zu Zeiten ist die Abführung nur schwach mit Schleim vermischt gewesen; sonst aber ungefähr natürlich, zu anderen Zeiten mehr wie eine gewöhnliche Diarrhöe und wieder zu anderen Zeiten mehr oder weniger mit Blut vermischt wie bei dem ersten Anfalle.

Etwas Aehnliches gilt für die zwei letzten Fällen 6 und 7; bei denselben scheint die Krankheit noch länger gedauert zu haben und die Abführung zu Zeiten beinahe natürlich und die Krankheit übrigens somit der ähnlich gewesen zu sein, welche „chronische Kolitis" genannt wird. Bei beiden ist gelegentlich in der Abführung Blut vorhanden gewesen; die Abführung der beiden Patienten ist mehrmals untersucht worden; dessen ungeachtet sind bei jedem derselben nur einmal Dysenteriebazillen gefunden; bei den meisten Untersuchungen ist die Abführung auch beinahe vollkommen natürlich gewesen.

Von den verschiedenen Aerzten habe ich versucht Aufklärung über die Gesundheit der Patienten nach einiger Zeit zu erlangen. In vielen Fällen ist es indessen für den Arzt unmöglich gewesen, die Patienten wieder aufzufinden, und übrigens werden ja die Erkundigungen, die auf diese Weise durch die eigenen Beobachtungen der Patienten eingesammelt werden können, immer ziemlich mangelhaft sein.

In 16 Fällen, in welchen es sich, als ich die Bazillen fand, scheinbar um einen akuten ersten Anfall handelte, habe ich solche Mitteilungen bekommen. In 13 Fällen soll 7 bis 14 Monate nach dem ersten Anfalle kein neuer Anfall von Diarrhöe aufgetreten sein; in drei Fällen scheint ein Rezidiv eingetreten zu sein; in dem einen Falle war es typisch mit schleimiger und blutiger Diarrhöe ca. 2 Monate nach dem Anfang des ersten Anfalles; in den zwei anderen war es nur eine einfache Diarrhöe gewesen, das eine Mal nach 12 Monaten, das andere Mal nach 7 Monaten; diese letztere war zugleich von Fieber begleitet.

Während keines dieser eventuellen Rezidive ist eine bakteriologische Untersuchung vorgenommen; sie können daher nicht sicher als von der Dysenteriebazilleninfektion veranlasst angesehen werden.

Einen zahlenmässigen Ausdruck von der Häufigkeit der Dysenteriebazilleninfektion mit chronischem Verlauf können meine Untersuchungen nicht geben; sie deuten aber doch, wie gesagt, darauf hin, dass ein solcher Verlauf nicht so ganz besonders selten ist und zeigen, dass derselbe verhältnismässig mild ohne grössere Schäden für den Patienten sein kann. Dass dieselben für die Umgebung so viel gefährlicher sein können, wird in der Besprechung der Epidemiologie näher diskutiert werden.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Gruppe B.

Diese Gruppe schliesst 27 Kinder in Kopenhagen mit der klinischen Diagnose „Gastroenteritis“ ein. Die Besprechung dieser Fälle geschieht am besten, indem ich die vorgenommenen Untersuchungen der Fälle von Gastroenteritis bei Kindern gesammelt beschreibe.

Einleitende Bemerkungen.

Es ist nur ein geringer Teil von allen Kindern in Kopenhagen, die in den letzten 2 bis 3 Jahren an dieser Krankheit, die ich untersucht habe, gelitten haben. Erstens sind es nur Fälle aus dem Kinderhospital „Königin Louise“ und aus der Kinderabteilung des Reichs-Hospitals nebst vereinzelten aus der Abteilung VIII des Kommunehospitals und aus der Poliklinik Kopenhagens, welche untersucht sind, und zweitens fangen die Untersuchungen im Jahre 1911 erst spät an, so dass nur 39 Fälle in diesem Jahre untersucht sind; im Jahre 1912 bis März 1913 sind 105 Fälle untersucht, also im ganzen 144 Fälle.

Ausserdem habe ich die Abführung von 123 Kindern, welche keine akute Diarrhöe gehabt haben sollen, untersucht. Wie früher erwähnt (s. S. 86), fanden sich bei diesen Kindern keine Dysenteriebazillen. Sie waren alle Patienten auf dem Kinderhospital und auf der Kinderabteilung des Reichs-Hospitals. 35 der Kinder lagen mit der Diagnose Dyspepsia chronica, 14 hatten Atrophie, 5 Pyelitis, 5 Labium leporinum, 5 Tuberculosis pulmonum, 7 Pneumonie, 4 Tetanie, 4 Rachitis, 3 Hernia, 4 Bronchitis und die übrigen verschiedene Diagnosen wie Fraktur, Otitis, Meningitis, Ekzem usw.

Unter den 144 Kindern mit Gastroenteritis fanden sich 27 mit Dysenteriebazillen in der Abführung, nämlich 4 im Jahre 1911, 23 im Jahre 1912 und 1913; 19 sind noch nicht 1 Jahr alt, 8 zwischen 1 und 6 Jahren.

Der klinische Verlauf von Fällen von Gastroenteritis mit Dysenteriebazillen.

Dieser Verlauf scheint nicht anders zu sein, als es zu jeder Zeit hier bei uns bei Fällen von Gastroenteritis beobachtet ist. Von zwei — beide aus der Poliklinik, wo sie sich nur einmal vorgestellt haben — habe ich keine Nachricht bekommen können; beide Fälle sind augenscheinlich sehr leicht verlaufen; für die übrigen kann folgendes gesagt werden:

Nur in einem Falle ist der Verlauf äusserst mild gewesen, indem nur ein paar Tage schleimige Abführungen, aber kein Fieber oder andere Zeichen von allgemeinem Unwohlsein auftraten. Es handelte sich um ein 10 Monate altes Kind, welches sich nach einer Pneumonie beinahe erholt hatte, als es infiziert wurde. Hätte das Kind nicht zufällig auf dem Hospital gelegen, wäre die Darmkrankheit vielleicht kaum entdeckt worden.

Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

In allen anderen Fällen handelt es sich um eine länger dauernde Krankheit; nur in vereinzelten Fällen wird der Patient in 8 bis 14 Tagen gesund, in der Regel vergehen ein oder zwei Monate, wenn der Fall dann nicht nach und nach einen chronischen Charakter annimmt, bevor die Abführung natürlich und frei von Schleim ist.

Bisweilen ist der Anfang ein plötzlicher mit häufigen schleimigen oder wasserdünnen Abführungen; aber oft scheint der Anfall weniger heftig angefangen zu haben und dann entweder nach einigen Tagen heftiger geworden zu sein, oder am häufigsten sich mit fortdauernder dünner schleimiger, bisweilen blutiger Abführung in mässiger Stärke gehalten zu haben, unter welchem Zustande das Kind doch oft nach und nach schwächer wird. In vielen Fällen ist kurze oder längere Zeit Fieber beobachtet und in einigen Fällen eine mehr oder weniger starke Intoxikation; diese letzte scheint jedoch keineswegs etwas für diese Fälle besonders Charakteristisches zu sein; in den meisten Fällen ist in den Journalen nichts von der Gegenwart einer Intoxikation angegeben. Bisweilen tritt Kollaps und in 3 Fällen (ca. 10 pCt.) der Tod ein, dieser letztere kann auch während einer grösseren Temperatursteigerung auftreten, wie in einem Falle, wo die Temperatur unmittelbar vor dem Tode bis zu 40,9° steigt. Alle die 3 Toten waren Kinder unter 1 Jahre.

Was das Aussehen der Abführung betrifft, so ist dasselbe in allen Fällen, in welchen Angaben hierüber überhaupt vorliegen, schleimig gewesen. Grösseres Interesse haben selbstverständlich die Angaben über die Vermischung mit Blut. Von zwei Fällen liegen überhaupt keine Angaben vor. Unter den übrigen 25 Fällen ist bei 19 (ca. 75 pCt. der Fälle) blutige Abführung sicher konstatiert. Nur für einen Fall (den früher erwähnten, leicht verlaufenen Fall) steht in dem Journal ausdrücklich angegeben, dass Blut in der Abführung nicht beobachtet ist; in den anderen 5 Fällen ist dieses nicht speziell notiert. Weil weiter die wenigsten Fälle während der ganzen Zeit unter ärztlicher Beobachtung gewesen sind, liegt in der Tat die Möglichkeit für eine noch grössere Häufigkeit vor. Die Vermischung mit Blut scheint in diesen Fällen bei Kindern in der Regel einen anderen Charakter, als man es am häufigsten bei der Dysenteriebazilleninfektion bei Erwachsenen findet, zu haben. Es scheint nämlich für die Kinder kaum in einem einzigen Falle die Rede von profusen Blutungen, wie man es oft bei Erwachsenen sieht, gewesen zu sein. Am häufigsten ist es nur eine mehr oder weniger starke Bluttingierung des Schleimes, bisweilen entweder mehrere Tage fortdauernd, oder mit Zwischenräumen wiederkehrend, oder auch vereinzelte Male nur an einem Tage, vielleicht nur bei einer einzigen Abführung, beobachtet.

In einem noch höheren Grade als für die unter Gruppe A beschriebenen Patienten scheint bei diesen Kindern von einem chro-

Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

nischen oder subchronischen Verlauf die Rede zu sein oder zu werden.

4 Fälle hatten eine Dauer von 3 Monaten bis zu $1^1/_2$ Jahre, als Dysenteriebazillen gefunden wurden, und mehrere andere scheinen auch einen etwas langwierigen, jedenfalls subakuten Verlauf gehabt zu haben.

Bei so vielen (16), wie ich aufspüren konnte, habe ich mich nach einiger Zeit nach dem späteren Befinden erkundigt. Bei 5 Patienten zeigten sich später ähnliche, meist aber leichter verlaufende Anfälle als im Anfang; der eine hat nach der Entlassung aus dem Krankenhause mehrmals dünnschleimigen Stuhlgang gehabt, sonst aber gedieh er gut; der andere hat oft später eine „lose" Abführung gehabt; der dritte und vierte wurden beide einen Monat nach dem Aufenthalt im Hospital wieder mit schleimigem Stuhlgang bzw. blutiger, schleimiger Diarrhöe aufgenommen, und endlich der fünfte hat mehrmals Diarrhöeanfälle, einmal auch mit blutiger Abführung gehabt. Bei den anderen 11 Patienten konnten keine späteren Diarrhöeanfälle festgestellt werden. Einer war kurz nach der Entlassung aus dem Hospital an Pneumonie gestorben. In den meisten Fällen ist jedoch die Zeit nach der Entlassung aus dem Krankenhause nur sehr kurz gewesen (die kürzeste 2 Monate), so dass ein noch späteres Rezidiv wohl nicht ausgeschlossen ist.

Wie für die Gruppe A ist es auch hier nicht möglich, einen zahlenmässigen Ausdruck für die Neigung der Infektion, chronisch oder rezidivierend zu werden, zu geben. Um eine sichere Bestimmung hierüber zu ermöglichen, müsste man eine systematisch wiederholte Untersuchung der Abführung von allen Patienten während einer langen Zeit und Gelegenheit zu einer fortdauernden effektiven Beobachtung fordern. Besonders mit Rücksicht auf die Epidemiologie hat das hier Gesagte wohl etwas Interesse.

Fälle von Gastroenteritis ohne Dysenteriebazillen.

Wie erwähnt, habe ich die Abführung von 144 Kindern von Gastroenteritis untersucht und in 27 Fällen Dysenteriebazillen gefunden. Der Anfall bei den 27 Kindern scheint, wie aus dem Obenstehenden hervorgeht, nicht von den gewöhnlichen, wohlbekannten Formen von Cholerine abzuweichen. Um dies näher zu untersuchen, habe ich ausser den Krankengeschichten von den 27 positiven auch solche von 62 negativen Fällen untersucht.

Erstens lässt es sich leicht konstatieren, dass bei diesen Gastroenteritiden der Verlauf keineswegs weniger heftig gewesen ist als in den Fällen, bei welchen Dysenteriebazillen gefunden wurden. Unter diesen 62 ohne Dysenteriebazillen finden sich 11 mit tödlichem Ausgange (etwa 18 pCt. gegen 10 pCt. für die 27 positiven). Vier sind jedoch nach Komplikation mit Bronchopneumonie gestorben. Wenigstens 22, unter welchen die meisten von den Gestorbenen waren, sind mehr

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

oder weniger stark, oft sehr stark intoxiziert gewesen; in wenigstens 8 Fällen (3 gestorbenen) ist Albuminurie und in mehreren Fällen Fieber zu konstatieren gewesen; ausserdem trat in 6 Fällen (4 gestorbenen) blutiges Erbrechen auf, welches Symptom kaum einmal bei den Patienten mit Dysenteriebazillen beobachtet ist.

Auffällig häufig scheinen bei den 62 Fällen solche mit einem plötzlichen, gewaltsamen Anfang und spritzenden, wasserdünnen Entleerungen, welche erst später oft eine mehr schleimige Konsistenz bekommen, zu sein. Weil die anamnestischen Angaben mit Rücksicht hierauf natürlich oft sehr mangelhaft sind, habe ich keinen Versuch gemacht, eine zahlenmässige Abrechnung hiervon zu erlangen, sondern begnüge mich damit, die Vermutung auszusprechen, dass die Gastroenteritiden mit Dysenteriebazillen in der Regel einen weniger gewaltsamen Anfang mit nachfolgender allmählicher Verschlimmerung, also einen mehr subakuten Verlauf, welcher sich auch in einer Tendenz zu langsamerer Genesung zeigt, aufweisen werden. Alles in allem lässt sich doch kaum bei diesen angeführten Symptomen ein charakteristischer Unterschied konstatieren.

In der Vermengung des Stuhles mit Blut, gerade also bei dem für Dysenterie am meisten charakteristischen Symptom, lässt sich dagegen anscheinend ein ausgesprochener Unterschied zwischen den 62 Fällen ohne Dysenteriebazillen und den 27 mit Dysenteriebazillen zeigen.

Unter den 62 Fällen finden sich nur 9, bei denen Blut im Stuhlgang zu konstatieren ist. Von einem derselben meine ich a priori abzusehen berechtigt zu sein. Es handelt sich um einen Patienten, bei dem in den Tagen, an welchen schwache frische Blutspuren in dem Stuhl auftraten, eine Fissura ani konstatiert wurde. Es gehen demnach 8 von den 61 ab. Demnach wurde blutige Abführung in etwa 13 pCt. beobachtet, während bei den 27 mit Dysenteriebazillen mit Sicherheit in 75 pCt. der Fälle Blut und nur in einem Falle mit Bestimmtheit kein Blut gefunden wurde. Der Unterschied ist hier so beträchtlich, dass dies Resultat als normal und nicht als ein zufälliges anzusehen ist.

Es wird darum von grossem Interesse sein, die Krankengeschichten dieser 8 Patienten mit blutiger Entleerung, aber ohne Dysenteriebazillen zu vernehmen. Es ist daran zu erinnern, dass eine nur einmal vorgenommene Untersuchung der Fäkalien ohne Auffindung dieser Bazillen nicht mit absoluter Sicherheit eine Dysenteriebazilleninfektion ausschliesst, auch wenn die Untersuchung in einem akuten Krankheitsstadium vorgenommen worden ist, und dass die Untersuchung in einem so späten Stadium vorgenommen sein kann, dass man die Bazillen dann nicht mehr findet.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Aus dem Kinderhospital der Königin Luise.

1. Povl M., 9 Monate alt, aufgenommen am 28. 8. 1911. Krank im letzten Monat vor der Aufnahme, hat namentlich in der letzten Woche zuvor dünne, schleimige, stinkende Abführungen gehabt. Fieber in den ersten 4—5 Tagen nach der Aufnahme. Im Urin Albumen. Am 29. u. 30. 8. fand sich etwas blutiger Schleim im Stuhl, später nicht mehr; der Stuhl wird dann im Verlauf einiger Wochen natürlich. 8. 9. Stuhl etwas schleimig, dunkelgrün; keine Dysenteriebazillen.

Aus der Kinderabteilung des Reichshospitals.

2. Britta C., 2 Jahre alt, aufgenommen am 31. 7. 1912. 8 Tage vor der Aufnahme plötzlich krank, mit dünnem, schleimigem, später auch blutigem Stuhlgang; Unterleibsschmerzen vor der Abführung. Fieber in den ersten Tagen mit Temperatur bis 40,5. Kein Blut im Stuhl während des Aufenthalts im Hospital, wo Wohlbefinden und natürlicher Stuhl schnell wieder eintritt. 5. 8. Stuhl geformt, recht natürlich, nur mit wenig klarem Schleim; keine Dysenteriebazillen.

3. Anna Ketty J., 2 Monale alt, aufgenommen am 19. 8. 1912. Die Verdauung ist niemals recht in Ordnung gewesen. Jetzige Krankheit fing plötzlich mit spritzender Abführung und Erbrechen an; Intoxikation. 20. 8. 2 grüne, schleimige Abführungen mit wenig Blutfarbe. Später wurde kein Blut beobachtet, Stuhl lange Zeit schleimig. Dünne grüne Abführungen ohne Blut und mit zweifelhaften Schleimpartikeln; ohne Dysenteriebazillen.

4. Egan Harry E., 4 Monate alt, aufgenommen am 16. 9. 1912. $1^1/_2$ Monat vor der Aufnahme fing die Krankheit mit dünnem und schleimigem Stuhl an, in den letzten 3 Tagen Erbrechen und zunehmende Schwäche. Die Abführung in den ersten Tagen nach der Aufnahme dünnschleimig mit frischem Blut. Hiernach gleichmässige Erholung. — 16. 9. Stuhl grüngelb, mit wenigem bluttingierten Schleim, ohne Dysenteriebazillen. — 17. 9. Abführung mit wesentlich gelbem Schleim, ohne Dysenteriebazillen.

5. Ungetaufter Knabe, 2 Monate alt, aufgenommen am 27. 9. 1912. Krank in den letzten 2 Monaten vor der Aufnahme, mit häufigen, grünen, schleimigen, in kleinen Portionen geteilten Abführungen. — Vom 29. 9. bis 4. 10. ab und zu wenig frisches Blut im Stuhl. — 27. 9. Im Stuhl wesentlich gelber Schleim, ohne Dysenteriebazillen. — 26. 11. Stuhl natürlich, ohne Dysenteriebazillen.

6. Kaj L., 2 Monate alt, aufgenommen am 19. 10. 1912. Die Krankheit fing 2 Tage vor der Aufnahme mit dünnen, grünen, schleimigen Abführungen an. Am Tage der Aufnahme, an welchem die Blutuntersuchung stattfand, wurde die Abführung ausdrücklich als natürlich bezeichnet. Am nächsten Tage wieder dünner schleimiger Stuhl und am 18. 10. eine Abführung mit einem frischen Blutpartikel. Bei der Aufnahme leichte Intoxikation. erholt sich schnell, bekommt aber am 21. 10. einen Rückfall mit Somnolenz und Intoxikation, nach welchem er sich nach einigen Tagen wieder erholt. Später kein Blut im Stuhl. — 14. 10. Abführung (wie am Tage der Aufnahme) natürlich, ohne Schleim und Blut, keine Dysenteriebazillen.

7. Börge J., 2 Monate alt, aufgenommen am 18. 10. 1912. 14 Tage vor der Aufnahme fing die Krankheit an. Hat grüne, häufige, schleimige, faulige Abführungen. Starke Intoxikation, Urin mit starker Albumenreaktion. Gestorben am 20. 10. Einige Tage vor dem Tode treten Blutpartikelchen im Stuhl auf, was früher nicht der Fall gewesen sein soll, gleichzeitig trat blutiges Erbrechen und sickernde Blutung aus der Nase ein. — 19. 10. Abführung mit wesentlich grünem Schleim, ohne Dysenteriebazillen.

8. Svend J., 1 Monat alt, aufgenommen am 23. 11. 1912. Die Krankheit fing 14 Tage vor der Aufnahme mit häufigen schleimigen Stühlen an, einmal mit Blut-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

streifen. Die Entleerungen waren in den ersten Tagen im Hospital etwas breiig, aber während der ganzen Zeit ohne Schleim. — 30. 11. Stuhl natürlich, ohne Schleim und Blut, keine Dysenteriebazillen.

Wie aus den Krankengeschichten hervorgeht, sind die Patienten der Fälle 1, 2 und 8 in sichtlicher Besserung gewesen, als die Untersuchung der Fäkalien vorgenommen wurde, und dieselbe wurde erst etwa 8 bis 14 Tage nach dem Auftreten des Blutes im Stuhl vorgenommen. Dem Resultate der so spät in der Krankheit erfolgten Untersuchung kann keine Bedeutung beigelegt werden als Beweis dafür, dass diese 3 Fälle nicht in einer Dysenteriebazilleninfektion begründet sind.

Dasselbe gilt zum Teil von der Untersuchung des Falles 6, bei dem dieselbe an einem Tage vorgenommen wurde, wo die Abführung vollständig natürlich war; so auch vom Falle 5, wo die Abführung erst einige Tage nachher blutig wurde, während der Patient in den Monaten vorher grünen schleimigen Stuhl, also eine entsprechende subakute Krankheit, gehabt hat, wie so viele von denen, bei welchen Dysenteriebazillen gefunden wurden.

Im Falle 3 steht die Abführung „mit Blutfarbe" bezeichnet. Ob hiermit Blut gemeint wurde, ist wohl nicht sicher; ich habe aber doch nicht unterlassen wollen, diesen Fall mitzunehmen. Die Blutfarbe wurde eben an dem Tage gefunden, an welchem die Untersuchung vorgenommen wurde. In der untersuchten Probe sah ich kein Blut und nur zweifelhaften Schleim.

Ebenso ist es zweifelhaft, inwieweit es berechtigt ist, die blutigen Fäkalien des Falles 7 mit den anderen Fällen von blutiger Abführung bei den Gastroenteritiden zu vergleichen. Das Blut zeigt sich nämlich hier erst in der Zeit kurz vor dem Tode, gleichzeitig mit dem Aussickern des Blutes aus der Nase und aus dem Munde. Das Blut scheint hier eher durch die gewaltige Intoxikation veranlasst, als direkt eine Folge einer lokalisierten Darmentzündung zu sein.

Es bleibt noch Fall 4, in welchem trotz Untersuchung an zwei aufeinander folgenden Tagen, am ersten Tag von bluttingiertem Schleim, am zweiten von Schleim ohne Blut, keine Dysenteriebazillen gefunden wurden. Ob man hier bei fortgesetzter Untersuchung die Bazillen gefunden hätte, ist wohl denkbar, aber vielleicht kaum wahrscheinlich.

Dieser Fall ist aber dann der einzige mit typischer blutiger Abführung, von dem man mit einiger Bestimmtheit behaupten darf, dass die Krankheit nicht von einer Dysenteriebazilleninfektion veranlasst wurde. In den anderen Fällen ohne Dysenteriebazillen kann man wegen besonderer Umstände dem Resultat der Untersuchung keine entscheidende Bedeutung beilegen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es kann demnach wohl begründet sein anzunehmen, dass blutige Abführung bei der Gastroenteritis der kleinen Kinder ein Symptom ist, welches sich in der Regel nur findet, wenn die Krankheit durch eine Dysenteriebazilleninfektion verursacht ist.

Das Verhältnis zwischen der Zahl der Fälle von Gastroenteritis hervorgerufen durch Dysenteriebazillen und durch andere Ursachen.

Im Jahre 1912, als die meisten Untersuchungen von Gastroenteritiden vorgenommen wurden, traten in Kopenhagen nur wenige Fälle von Cholerine im Vergleich mit anderen Jahren auf. In den letzten 5 Jahren wurden folgende Zahlen gefunden: 1908 7841 Fälle, 1909 3897 Fälle, 1910 6738 Fälle, 1911 6522 Fälle und 1912 4589 Fälle. In früheren Jahren, so in den Jahren 1880—90, war die Zahl mehrfach etwa zweimal so gross als die höchste derselben. Ungefähr 30 pCt. sind Kinder unter 1 Jahre und etwa ebenso viele Kinder von 1 bis 15 Jahren. Vornehmlich wird dann in etwa 50 pCt. der Fälle von Kindern in den hier untersuchten Altersklassen (0—6 Jahre) die Rede sein. Dass in jedem Jahre beinahe derselbe Prozentsatz der Fälle durch eine Dysenteriebazilleninfektion verursacht sein sollte, ist wohl kaum anzunehmen. Während es auf der einen Seite als gegeben angesehen werden muss, dass in jedem Jahre ein Teil der Fälle von Cholerine durch eine Dysenteriebazilleninfektion verursacht ist, wegen der Ausbreitung, die diese Infektion bei uns und vorzüglich in vereinzelten Fällen ohne nachweisbare gegenseitige Verbindung (siehe später) hat, ist es doch auf der andern Seite wahrscheinlich, dass diese Infektion, die ja gelegentlich die Ursache grosser Epidemien sein kann, auch zeitweise eine grössere Rolle als Erreger der Cholerine als zu anderen Zeiten, ja vielleicht eine grössere als irgendeine, spielt. Wie sich dieses verhält, werden nur zukünftige Untersuchungen zeigen können.

Wenn ich so möglichst genau berechnen soll, wie das Verhältnis in den von mir untersuchten Fällen gewesen ist, muss ich die Gastroenteritiden aus dem Jahre 1911, wo ich in einer kürzeren Periode nur die schwersten Fälle zur Untersuchung bekam, und die Fälle aus der Abteilung VIII des Kommunehospitals im Jahre 1912, von welchen ebenfalls nur einige der schwersten, vorzugsweise solche mit blutiger Abführung, zur Untersuchung kamen, ausscheiden. Dann haben wir die Fälle aus dem Kinderhospital und aus der Kinderabteilung des Reichshospitals von Juni bis Dezember 1912, in welchem Zeitraume ich alle Fälle mit akuten Darmkrankheiten zur Untersuchung bekam, nebst den Fällen aus der Poliklinik Kopenhagens von einem allerdings kürzeren Zeitraume. Diese Fälle verteilen sich folgendermassen:

Kinderhospital 27 Fälle, davon 7 mit Dysenteriebazillen, etwa 26 pCt.; Kinderabteilung des Reichshospitals 78 Fälle, davon

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

10 mit Dysenteriebazillen, etwa 13 pCt.; Poliklinik 7 Fälle, davon 2 mit Dysenteriebazillen, etwa 28 pCt. Alles in allem 112 Fälle, davon 19 mit Dysenteriebazillen, etwa 17 pCt.

In ungefähr 17 pCt. der während der Cholerine-Epidemie im Sommer und Spätsommer 1912 untersuchten 112 Fälle wurden also Dysenteriebazillen gefunden. Ob es richtig ist, hieraus zu schliessen, dass von den in diesem Jahre angemeldeten Cholerinefällen bei Kindern von 1 bis 6 Jahren (etwa 2200 Fälle) ungefähr $^1/_6$ durch Dysenteriebazillen verursacht sein sollten, ist wohl eine grosse Frage, aber vollständig unrichtig ist es vielleicht doch kaum. Jedenfalls muss man daran erinnern, dass, wenn auch die meisten von diesen 2200 Fällen leichte gewesen sind, es doch eine Tatsache ist, dass die Dysenteriebazilleninfektion auch bei kleinen Kindern ganz ausserordentlich leicht verlaufen kann. Wie häufig solche leichten Fälle sein können, davon weiss man zwar noch nichts. Die früher erwähnten Untersuchungen von den Epidemien in Hagenau und Fürth könnten doch vielleicht darauf deuten, dass sie nicht ganz selten sind.

Welche Rolle diese Infektion in den Jahren, in welchen wirklich von ernsten Cholerineepidemien die Rede ist, spielt, muss in der Zukunft entschieden werden.

Epidemiologie.

Ein Teil der 69 Fälle lässt sich in der Weise gruppieren, dass einige in kleinen Epidemien zusammengehören; als solche können aufgestellt werden:

1.	In Svendborg	September 1911	2	Fälle
2.	„ Aarhus	„ 1911	2	„
3.	„ Horsens	Oktober 1911	2	„
4.	„ Helsingör	Juni 1912	2	„
5.	„ Kopenhagen	Juli 1912	3	„
6.	„ Skals (Kopenhagen)	August (Oktober) 1912	2	„
7.	„ Hellerup	Oktober (Dezember) 1912	2	„

Zwischen allen übrigen 59 Fällen lässt sich keineswegs eine Verbindung mit einander oder mit diesen 15 nachweisen.

Im ganzen sind hier in Dänemark in dem Zeitraume April 1911 bis April 1913 (24 Monaten) 61 Fälle mit Dysenbazilleninfektion (unter 69) ohne irgend eine wahrnehmbare Verbindung unter einander nachgewiesen worden.

Nach den vorliegenden Auskünften scheinen jedoch ausser den erwähnten 15 Fällen auch mehrere der anderen aus kleinen Epidemien hervorgegangen zu sein, aus welchen entweder nur vereinzelte zur Untersuchung gekommen sind, oder die Untersuchung von einigen der Gesamtzahl aus dem einen oder dem anderen Grunde — zu spät in der Krankheit,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

langdauernder Transport der Abführung oder vielleicht zu blutige bakterizide Abführung usw. — keinen Nachweis von Dysenteriebazillen erbracht hat.

Als aus solchen kleinen Epidemien stammend können im ganzen folgende Fälle vermutet werden.

1. Ein Fall in Aarhus. August 1911. Der zweijährige Sohn des Patienten bekam einen Anfall von Diarrhöe ohne Schleim mit Blut nach kurzer Zeit.

2. Ein Fall in Bogense. August 1911. Pat., ein 4jähriges Kind, hat seit drei Jahren eine chronische Darmkrankheit gehabt. Der Vater hat seit 5. bis 6. Lebensjahre zu wiederholten Malen ernste Magen- und Darmstörungen oft mit Diarrhöe und Schmerzen im Unterleibe gehabt. Eine Schwester, 12Jahre alt, hatte im 3. Lebensjahre, eine „gastrische Krankheit“ mit Fieber und langwieriger Rekonvaleszenz; eine andere Schwester, 7 Jahre alt, hatte ebenso im 3. Lebensjahre, eine langwierige Magen- und Darmkrankheit, nach welcher sie sich nur langsam erholte.

3. Zwei Fälle in Aarhus. August 1911. Ausser der Mutter und einer Tochter ein zweites Kind, 2 Jahre alt, ähnliche Symptome.

4. Ein Fall in Frederikshavn. Septembar 1911. Der Prinzipal des Pat. und die Familie desselben bekam nach einigen Tagen ähnliche, wenn auch leichtere Anfälle. Im ganzen traten etliche Enteritisfälle in der Stadt in dieser Zeit auf.

5. Ein Fall in Aarhus. September 1911. Die zwei kleinen Kinder des Pat. (4 und $1^1/_2$ Jahre) hatten gleichzeitig ähnliche Symptome.

6. 2 Fälle, Eheleute in Svendborg. September 1911, gleichzeitig krank.

7. Ein Fall in Kopenhagen. September 1911. Kind, eins der Geschwister des Pat. soll an Cholerine gestorben sein.

8. Ein Fall in Aarhus. September 1911. 2 erwachsene Töchter hatten gleichzeitig ähnliche Symptome; später geschah das Gleiche mit ihrer Krankenpflegerin.

9. 2 Fälle in Horsens. Oktober 1911. 2 Brüder, 5 und 2 Jahre alt, waren gleichzeitig krank.

10. Ein Fall in Aarhus. Oktober 1911. Die zehnjährige Tochter des Pat. hatte einmal blutige Abführung.

11. Ein Fall in Odense. Dezember 1911. Gleichzeitig eine ausgedehnte Cholerineepidemie in der Stadt.

12. Ein Fall in Odense. Dezember 1911. Kind. Eine ausgebreitete Cholerineepidemie in der Stadt. Zwei ältere Geschwister hatten eine ähnliche Krankheit.

13. Ein Fall in Herning. April 1912. Das vierjährige Kind des Pat. bekam 3 Monate später Cholerine und blutige Abführung.

14. Ein Fall in Kopenhagen. Juni 1912. Kind. Ein Bruder soll ca. ein Jahr früher in ähnlicher Weise krank gewesen sein.

15. 2 Fälle in Helsingör. Juni 1912. 2 Matrosen; 2 andere Matrosen von demselben Schiffe hatten auch ungefähr gleichzeitig dysenterische Symptome.

16. 3 Fälle in Kopenhagen. Juli 1912. Die Patienten sind drei Kinder, die in dem Kinderhospital wegen anderer Krankheiten aufgenommen waren, und in der ersten Zeit keine Darmanomalien darboten. Sie lagen in derselben Stube und bekamen in einem kurzen Zwischenraume akute Diarrhöe; während derselben wurden Dysenteriebazillen von demselben Typus bei allen dreien gefunden.

17. Ein Fall in Charlottenlund. August 1912. Kind. In Charlottenlund waren gleichzeitig andere Fälle mit blutiger Diarrhöe.

18. Ein Fall in Kopenhagen. August 1912. Kind. Ein älterer Bruder hat mehrmals Anfälle von schleimiger Diarrhöe gehabt.

19. Ein Fall in Kopenhagen. August 1912. Kind. Ein Bruder und eine Schwester des Pat. hat vor kurzem blutige Diarrhöe gehabt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

20. Ein Fall in Kopenhagen. August 1912. Kind. Eins der Geschwister des Pat. soll früher an Cholerine gestorben sein.

21. 2 Fälle in Skals (und Kopenhagen), August (und Oktober) 1912. Zwei erwachsene Schwestern. Die eine hatte längere Zeit Symptome von chronischer Kolitis gehabt und während einiger Anfälle von Diarrhöe zugleich zu vereinzelten Malen Blut verloren; während eines solchen Anfalls besuchte sie die andere Schwester, welche hernach einen heftigen Anfall von Dysenterie bekam, während dessen die Dysenteriebazillen gefunden wurden (August 1912). Während eines neuen Anfalles bei der ersten Schwester wurden entsprechende Bazillen bei derselben im Oktober 1912 gefunden.

22. Ein Fall in Dragör. September 1912. Kind. Der Bruder des Pat. hat im letzten Jahre eine chronische Kolitis nach einem akuten Anfalle gehabt.

23. 2 Fälle in Hellerup. Oktober (und Dezember) 1912. Kinder. Beinahe gleichzeitig mit dem ersten Anfall der zwei Geschwister hatte ihre Mutter einen ganz ähnlichen Anfall. Der Vater hat seit vielen Jahren (zum mindesten acht) chronische Kolitis ab und zu mit Blut gehabt; blutige Diarrhöe zum leztenmal im September 1912. Eine Schwester des Vaters soll vor etwa zehn Jahren an „Dysenterie" gestorben sein.

24. Ein Fall in Kopenhagen. Oktober 1912. Kind. Ein Bruder hat chronischen Darmkatarrh.

25. Ein Fall in Kopenhagen. November 1912. Kind. Die Schwester des Pat. bekam nach kurzer Zeit ähnliche Symptome.

26. Ein Fall in Kopenhagen. Februar 1913. Kind. 3 der 10 Geschwister des Pat. sollen an „Magenkrankheit" gestorben sein.

27. Ein Fall in Kopenhagen. März 1913. Die Patientin ist Krankenpflegerin in der Kinderabteilung des Reichshospitals, wo Fälle mit Dysenteriebazilleninfektion oft beobachtet werden.

Man könnte vielleicht denken, dass mehrere von diesen 27 kleinen Epidemien wirklich zusammengehören und nur als eine gerechnet werden sollten, indem sie gleichzeitige Fälle aus demselben Orte umfassen; so z. B. die Epidemien 1, 3, 5, 8 und 10, welche alle Fälle in Aarhus im Spätsommer umfassen und 11 und 12 aus Odense im Dezember 1911. Wenn es nicht so aufgeführt ist, so ist dies darin begründet, dass entweder die Aerzte der betreffenden Patienten ausdrücklich betont haben, dass man keinen Zusammenhang hätte nachweisen können, oder dass es sich um Infektion mit verschiedenen Dysenteriebazillen gehandelt hat. In Fall 11 aus Odense ist es ein Bazillus aus Gruppe II und in Fall 12 aus Gruppe III gewesen, in Fall 1, 3, 5 und 10 aus Aarhus ist es Gruppe III und in Fall 8 Gruppe I. Dass es sich in den Fällen aus der Epidemie in Svendborg 6 bei Eheleuten um einen Bazillus der Gruppe II und I gehandelt, berechtigt nach meiner Meinung doch nicht mit Sicherheit die Annahme, dass es sich um zwei verschiedene Infektionen gehandelt hat; vielleicht deutet dieser Fall eher darauf hin, dass die zwei Bazillengruppen I und II vielleicht in Wirklichkeit als eine einzige Gruppe gerechnet werden sollten. Weil ich dieses nicht mit Sicherheit entscheiden kann, müssen wir die Frage jedoch vorläufig dahingestellt sein lassen.

Es kann selbstverständlich nicht mit Bestimmtheit gesagt werden, dass in allen 27 beschriebenen Fällen von einer Uebertragung der Infektion

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

von anderen oder auf andere die Rede gewesen ist, aber wie die Krankengeschichten dartun, besteht doch eine überwiegende Wahrscheinlichkeit dafür, dass es sich in den meisten Fällen so verhielt.

Niemals sind also grössere Epidemien aufgetreten. In 35 Fällen von den 69 mit Dysenteriebazillen liegen keine Angaben von einer möglichen Uebertragung der Infektion von anderen oder auf andere vor. Die meisten dieser 35 finden sich unter den Fällen von Gastroenteritis bei kleinen Kindern.

Ein paarmal ist davon die Rede gewesen, dass die Infektion möglicherweise durch Trinkwasser hervorgerufen worden ist.

Das eine Mal war es in Odense, wo im Dezember 1911 eine bedeutende Cholerineepidemie in der Stadt herrschte. Nur fünf Abführungen kamen hiervon zur Untersuchung und nur in zwei wurden Dysenteriebazillen gefunden; aber wie erwähnt, waren es verschiedene Typen. Ob die Cholerineepidemie im grossen und ganzen wirklich von einer Dysenteriebazilleninfektion veranlasst wurde, ist zwar sehr zweifelhaft. Die Fälle sollen einen sehr akuten Verlauf gehabt haben. Bei der Untersuchung des Trinkwassers wurden keine Dysenteriebazillen gefunden.

Das zweite Mal war es bei der Epidemie Nr. 15, wo vier Matrosen auf demselben Schiffe während einer Reise von Südamerika bis nach Helsingör dysenterische Symptome bekamen. Zwei Matrosen waren seit der Abfahrt aus Amerika (Sta-Fé an der Mündung des La Plataflusses) krank gewesen, die zwei anderen waren kurz nach der Oeffnung eines Trinkwasserbehälters mit Wasser aus Sta-Fé krank geworden. Bei der Ankunft in Helsingör wurden bei der Untersuchung des Trinkwassers keine Dysenteriebazillen gefunden. Die Infektion kann ja auch von den zwei Erstangegriffenen herrühren, deren Darmsymptome sehr langdauernd und bei der Ankunft in Helsingör und bei der Abfahrt aus diesem Orte nach einigen Tagen noch vorhanden waren.

In allen übrigen Fällen liegen keine ähnlichen Angaben von der supponierten Uebertragung der Infektion vor, dieselbe scheint also im allgemeinen eine einfache Kontaktinfektion von Individuum zu Individuum, direkt übertragen, gewesen zu sein.

Die Häufigkeit und Ausbreitung der Dysenteriebazilleninfektion.

Die Fälle der Dysenteriebazilleninfektion sind ziemlich gleichmässig über einen Zeitraum von 2 Jahren verteilt, und über das ganze Land zerstreut gewesen.

In 62 von den 69 Fällen war es nicht möglich einen Zusammenhang nachzuweisen, und so gut wie in allen, vielleicht mit Ausnahme von 3—4 derselben, findet sich auch nichts, das für einen solchen spricht.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Hiernach kann kein Zweifel darüber bestehen, dass die Dysenteriebazilleninfektion ein ganz konstant vorkommendes Phänomen hier in Dänemark ist.

Es muss als gegeben angesehen werden, dass die Infektion zugleich recht häufig ist. Wie häufig dieselbe normal vorkommt, darüber mit wahrscheinlicher Sicherheit eine Meinung auszusprechen, ist natürlich unmöglich; wenn man aber davon ausgeht, dass nur 15 pCt. der während der Cholerine-Epidemie in Kopenhagen 1913 — die ja verhältnismässig klein war — befallenen Kinder diese Infektion hatten, dann müssen etwa 300 kleine Kinder in Kopenhagen infiziert gewesen sein; und weil diese Krankheit ja keineswegs eine spezifische Kinderkrankheit ist und ebenso gut Erwachsene ergreift, worauf alles hindeutet, und wahrscheinlich eben diese in den meisten Fällen die Kinder infiziert haben, so muss man wohl annehmen, dass jedenfalls drei- bis viermal so viele Individuen in Kopenhagen im Laufe eines Jahres von dieser Infektion befallen werden.

Dieses Resultat ist ja ein besonders überraschendes, und es wird darum notwendig sein, näher zu erörtern, wie dieses möglich sein kann, weil es ja doch als feststehend angesehen werden muss, dass die klinische Diagnose „Dysenterie" keineswegs auch nur annähernd so häufig zur Anwendung wird kommen können.

Es muss dann natürlich sein, die Erklärung in der grossen Neigung der Infektion, eine chronische, verhältnismässig leicht verlaufende Krankheit hervorzurufen, zu suchen. Wie früher beschrieben, kommt es oftmals vor, dass sich unter den Angehörigen des Infizierten Individuen finden, welche längere Zeit hindurch Symptome eines chronischen Darmleidens zeigten, indem sie ab und zu schleimige Diarrhöe, bisweilen vielleicht auch blutige Diarrhöe hatten. Weil es vereinzelte Male gelungen ist, Dysenteriebazillen in der Abführung von anderen, ganz ähnlichen Patienten zu finden, ist die Vermutung wohl begründet, dass diese ersten Patienten mit einer Krankheit, die man allgemein „chronische Kolitis" zu nennen pflegt, in Wirklichkeit auch die Ursache der Infektion ihrer Angehörigen gewesen sind. Mit Rücksicht hierauf sind namentlich die nachfolgenden drei Krankengeschichten illustrierend:

1. Erik Andreas A., geb. 5. 5. 1907, Bogense. Gesund bis zum Alter von $1^1/_2$ Jahren. Erkrankte dann plötzlich mit stinkender, schleimig-grünlicher Abführung, einige Male mit wenig Blut vermischt. Ist seitdem nicht ganz gesund gewesen, indem er in Zwischenräumen von etwa ein paar Monaten Anfälle von Fieber mit plötzlich oft sehr hoch steigender und langsam fallender Temperatur, sowie einige Male Kollaps bekam; Abführung während der Anfälle schleimig, grünlich und bisweilen blutig.

21. 8. 1911. Probe der Fäkalien: Ein wenig schleimig, mit Dysenteriebazillen.
23. 9. 11. Fäzesprobe: Breiig, nicht deutlich schleimig; ohne Dysenteriebazillen.
10. 10. 11. Fäzesprobe: Sehr dünn, schleimig; ohne Dysenteriebazillen.
17. 2. 1912. Fäzesprobe: Nicht deutlich schleimig; ohne Dysenteriebazillen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

12. 6. Fäzesprobe: Schleimig; ohne Dysenteriebazillen.

Der Vater hatte, 5—6 Jahre alt, eine ernste Magen-Darmkrankheit, die mehrere Monate dauerte. Ist seitdem als Jüngling und Erwachsener, etwa 20 Jahre lang, mehrmals in Behandlung wegen chronischer Darmkrankheiten, in der Regel mit starken Schmerzen im Unterleib und häufigen dünnen und stinkenden Abführungen gewesen; es ist nicht beobachtet worden, ob dieselbe schleimig oder blutig gewesen ist. Wurde im Jahre 1909 appendektomiert; Appendix soll nach der Mitteilung des Arztes nicht weiter angegriffen gewesen sein. Hat seitdem keine Anfälle gehabt, muss aber noch immer Diät halten.

Eine Schwester hatte im Jahre 1913, 3 Jahre alt, einen „gastrischen Anfall" mit Fieber und langwieriger Rekonvaleszenz; eine andere Schwester hatte im Jahre 1907, 3 Jahre alt, eine langwierige Magen- und Darmkrankheit, nach welcher sie sich nur langsam erholte. Die Mutter und zwei jüngere Geschwister scheinen ähnliche Symptome nicht gehabt zu haben.

2. Jörgen v. E., 3 Jahre alt, Hellerup. Am 2. 10. 1912 plötzlich krank mit blutiger, schleimiger Abführung (6—7 mal des Tages), und mit starkem Tenesmus. Temperatur 38,7. Puls klein, das Aussehen kollabiert. Diffuse Empfindlichkeit des ganzen Abdomen; allmähliche Besserung im Verlaufe von 4 Wochen; stand auf, Wohlbefinden 4—5 Wochen, dann Rezidiv und 5—6 Tage später Aufnahme in das Kinderhospital. Hier nach einigen Tagen Wohlbefinden. — Entlassen 4. Oktober. Fäzesprobe: Grüner Schleim und zahlreiche Dysenteriebazillen.

Eine Schwester, $1^1/_2$ Jahre alt. wurde gleichzeitig mit ähnlichen Symptomen krank. Die Mutter bekam etwa 8 Tage nach der Krankheit des Sohnes Diarrhöe; in den ersten Tagen ohne besonderen Charakter, 2—3 Tage später mit Schleim und Blut. Ziemlich schnelle Erholung. Bei der Untersuchung ihrer Abführung, einige Tage nachdem die Blutung aufgehört hatte, fanden sich keine Dysenteriebazillen.

Der Vater ist seit 1905 mit einer rezidivierenden chronischen Kolitis, ab und zu mit blutiger Abführung, behaftet. Er hatte ein Rezidiv im September 1912. Seine Abführung ist nur einmal (23. Oktober 1912) untersucht, keine Dysenteriebazillen, dann war dieselbe aber auch beinahe natürlich; er ist für den Gedanken, dass er der Infektionsträger sein sollte, sehr wenig zugänglich, und will von einer weiteren Untersuchung nichts hören. Soll wieder im Frühling 1913 Rezidiv gehabt haben. Eine Schwester des Vaters soll im Jahre 1902 oder 1903 an „Dysenterie" gestorben sein.

3. Fräulein H., 24 Jahre alt, Kopenhagen. Im Herbst 1911 plötzlich krank mit Schmerzen im Unterleib und dünner, heller Abführung ohne Schleim und Blut. War etwas febril. Wurde etwa einen Monat diätetisch behandelt; lag im Bett, fühlte sich hiernach immer schwach. Nach 3 Monaten erkrankte sie wieder unter ähnlichen Erscheinungen; war aber noch mehr angegriffen. Die Abführung enthielt dann mehrmals Schleim und Koagula; ab und zu Erbrechen; lag 3 Monate im Bett, war hierauf sehr müde und schwach. 4—5 Monate später (August 1912) erkrankte sie wieder unter schweren Symptomen. Drei Wochen lang Schleim und Blut in der Abführung. Besuchte dann eine verheiratete Schwester und infizierte dieselbe. Seitdem hatte sie längere Zeit Schmerzen im Abdomen; die Abführungen waren dann ziemlich natürlich. — Am 23. 9. 1912 wurde Pat. im Frederiksberg-Hospital aufgenommen. In der ersten Zeit klagte sie nur über leichte Schmerzen im Unterleib und Empfindlichkeit längs des Colon transvers. Nach 14 Tagen wurden die Schmerzen stärker und die Abführungen blutig und schleimig. Während dieses Anfalles wurden Dysenteriebazillen gefunden. Die Abführung besserte sich nach einigen Tagen, ist jedoch noch immer ab und zu schleimig, und die Schmerzen im Unterleib dauern bis zur Entlassung am 21. 12. 1912 fort. Pat. wird dann nach dem Krankenhause zu Helsingör überführt, wo sie eine Zeitlang sehr schwach und beinahe kollabiert ist; erholt sich aber, als sie auf reine Milchdiät, was früher nicht versucht worden ist, gesetzt wird.

Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

14. 9. 1912. Fäzesprobe: Normal, keine Dysenteriebazillen.
26. 9. Fäzesprobe: Normal, keine Dysenteriebazillen.
10. 10. Fäzesprobe: Dünn mit bluttingiertem Schleim und vereinzelten Dysenteriebazillen.
7. 10. Fäzesprobe: Etwas schleimig, keine Dysenteriebazillen.
14. 11. Fäzesprobe: Etwas schleimig, keine Dysenteriebazillen.
5. 12. Fäzesprobe: Etwas schleimig, keine Dysenteriebazillen.
6. 1. 1913. Fäzesprobe: Etwas schleimig, keine Dysenteriebazillen.
19. 1. Fäzesprobe: Etwas schleimig, keine Dysenteriebazillen.
Auf Anfrage (5. 8. 1913) befand sich Pat. später wohl und ohne grössere Anfälle von Diarrhöe und Schmerzen. Die Abführung ist jedoch ab und zu etwas dünn und bisweilen mit Schleim vermischt.

Solche chronischen Kolitiden können oft verhältnismässig leicht verlaufen, und sie stellen auch wahrscheinlich meistens gar keine Infektionsgefahr dar. Wie die oben stehenden Krankengeschichten zeigen, kann man jedenfalls die Abführung mehrmals untersuchen, ohne die Bazillen zu finden, und vielleicht findet man dieselben nur einmal unter 10 Fällen; am häufigsten dann, wenn der Patient einen mehr oder weniger heftigen Anfall von Diarrhöe gehabt hat.

Ohne Zweifel würde man bei einer systematisch durchgeführten Untersuchung von Individuen mit einer sogenannten chronischen Kolitis finden, dass die Krankheit in einem Teil der Fälle durch eine Dysenteriebazilleninfektion verursacht ist; dass man keine Dysenteriebazillen bei nur wenigen Untersuchungen findet, besagt nichts. Man muss entweder durch Monate mit einem Zwischenraume von z. B. 8 Tagen zwischen den einzelnen Untersuchungen, oder vorzugsweise im Beginn der akuten Exazerbationen untersuchen.

Dann und wann habe ich Fäzes von solchen Patienten zur Untersuchung gehabt, es gelang aber selten, die Untersuchung so systematisch wie z. B. für Patient Nr. 3 durchzuführen. Der Vater der in Fall 2 erwähnten Kinder liess sich nur zu einer einmaligen Untersuchung seines Stuhles bewegen und zudem zu einem Zeitpunkte, wo er ziemlich natürlich war. Oft muss man wohl auch sagen, dass es für einen Patienten etwas unangenehm sein kann, seine eventuelle chronische Dysenteriebazilleninfektion konstatiert zu bekommen.

Uebersicht und nähere Diskussion der Resultate der Untersuchung über die Epidemiologie und Klinik der Infektion.

Als Resultat meiner Untersuchungen über die bazilläre Dysenterieinfektion geht vor allen Dingen hervor, dass dieselbe hier in Dänemark in dem Zeitraume von April 1911 bis April 1913 so häufig wie sonst niemals früher anderswo in Europa konstatiert wurde. Jedenfalls wenn man darauf Rücksicht nimmt, dass bei dieser Infektion in der erwähnten Zeit unter 69 Fällen 62 mal von Fällen die Rede gewesen ist, bei denen nichts auf einen gegenseitigen Zusammenhang deutet.

Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Grössere Epidemien kamen nicht vor; nur bei einem kleinen Teil der Fälle (27) ist es überhaupt möglich gewesen, Erkundigungen über ähnliche Symptome bei einigen Verwandten des Patienten einzuziehen. In den meisten Fällen (35) liegen überhaupt keine Mitteilungen hierüber trotz sorgfältiger Nachfrage vor.

Es ist dann in ausgesprochenem Grade von einem sporadischen Auftreten die Rede gewesen. Wenn auch einzelne Untersucher (Kruse, Lösener, Morgan), auf ihren Beobachtungen fussend, meinen, dass sporadisch vorkommende Dysenteriebazilleninfektion kaum so selten ist, wie gewöhnlich angenommen wird, so ist die Zahl der von ihnen gefundenen, hierher gehörigen Fälle, worauf sie ihre Vermutung stützen, so gering (S. 75), dass dieselbe keineswegs auch nur annähernd einer so grossen Häufigkeit, wie ich sie hier in Dänemark gefunden habe, Ausdruck gibt.

Man muss sagen, dass die Umstände, unter welchen ich die Bazillen gefunden habe, derartig sind, dass in denselben kein Grund zu der Annahme vorliegt, die Infektion sei nur in diesen bestimmten 24 Monaten so häufig gewesen.

Weil frühere Untersuchungen im übrigen Europa, bei denen es sich mehr oder weniger um typische Dysenterieepidemien handelt, wesentlich gesondert gemacht erscheinen, und weil in Europa früher kaum Untersuchungen von Fäkalien unter den gleichen von mir angewandten Umständen vorgenommen worden sind, kann denn auch nichts im Wege stehen zu behaupten, dass die Dysenteriebazillen-infektion, in Gestalt sporadischer Fälle, im grossen und ganzen auch ausserhalb Dänemarks in Europa ein viel häufiger vorkommendes Phänomen ist, als man früher annahm.

In betreff der Kindercholerine habe ich Dysenteriebazillen in einer so grossen Zahl von Fällen und in vereinzelten Fällen in einem so langen Zeitraume gefunden, dass man annehmen muss, die Infektion mit diesen Bazillen sei stets die Ursache vieler Krankheitsfälle dieser Art. Eine bloss annähernd so grosse Prozentzahl von Fällen als Flexner und seine Schüler sie für Anfälle von Kindercholerine in Amerika im Sommer 1903 fanden, habe ich während der Zeit meiner Untersuchungen hier in Dänemark nicht gefunden. Wie indessen die Zahl der Fälle von Kindercholerine von Jahr zu Jahr bedeutend variieren kann, so kann man sich auch sehr wohl denken, dass die unzweifelhaft sehr verschiedenen Ursachen der Krankheit zu verschiedenen Zeiten in gegenseitigem Häufigkeitsverhältnis variieren können. Hierauf deuten unter anderem auch andere amerikanische Untersuchungen, zu anderen Zeiten vorgenommen, aber mit einer viel geringeren Anzahl von Dysenteriebazillenfunden. Möglicherweise wird man dafür in anderen Jahren

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

z. B. vielleicht während grösserer Cholerineepidemien auch bei uns in einer viel grösseren Prozentzahl der Fälle die Bazillen finden können.

Dem, speziell von Emmet Holt in Amerika, früher Angegebenen gemäss, sind auch die von mir gefundenen Fälle von Gastroenteritis mit Dysenteriebazillen, von den Fällen von Cholerine, die man früher schon immer gekannt hat, klinisch nicht verschieden gewesen. Wie Holt habe auch ich alle Arten von Krankheitsfällen, von der ganz leichten schleimigen Diarrhöe mit kaum bemerkenswerten und kurzdauernden Anfällen bis zu den ganz schweren, mit tödlichem Ausgange, gefunden. Nicht selten sind die Patienten typisch intoxiziert gewesen, aber im allgemeinen muss doch gesagt werden, dass die schwerste Intoxikation am häufigsten bei den Fällen, die nicht von Dysenteriebazillen veranlasst werden, gefunden wird. Insofern als die Fälle von Cholerine, die sehr akut sind, mit fortgesetztem starken Erbrechen und oft auch mit sehr häufigen, wasserähnlichen Stühlen einhergehen, auch die, welche am ehesten Intoxikation geben, stimmt dies ebenfalls mit der Beobachtung von Holt überein, welche darauf hinausgeht, dass man bei diesen, in der Regel sehr akut und oft tödlich verlaufenden Fällen (Cholera infantum) keine Dysenteriebazillen findet.

Dieses scheint auch mit der Auffassung von Hennon übereinzustimmen, dessen „spastische“ Form von Gastroenteritis, welche im Gegensatz zu der „dysenterischen“, nicht von Mikroorganismen veranlasst sein sollte, nach der Beschreibung eben mit dieser Cholera infantum identisch zu sein scheint.

Es ist jedoch nicht möglich gewesen, eine sichere Sonderung zwischen Cholerinefällen mit oder ohne Dysenteriebazilleninfektion allein mittelst der erwähnten Symptome zu treffen; hierfür sind zu zahlreiche Uebergangsformen vorhanden. In der Vermischung des Stuhles mit Blut meine ich dagegen ein Symptom von grösserer Bedeutung in dieser Hinsicht gefunden zu haben. Meine Untersuchungen deuten darauf hin, dass wahrscheinlich die meisten Fälle von Cholerine, in welchen hin und wieder während des Krankheitsverlaufs Blut im Stuhl, selbst wenn auch nur die schwächste Bluttingierung, gefunden wird, von einer Dysenteriebazilleninfektion veranlasst sind. Hiervon müssen jedoch die Fälle abgerechnet werden, in welchen wegen starker Intoxikation eine sickernde Blutung aus verschiedenen Schleimhäuten (Nase, Mund, Magen, Darm usw.) auftreten kann. Ein Symptom wie blutiges Erbrechen ist so keineswegs für die Dysenteriebazilleninfektion pathognomonisch.

Hiermit ist indessen nicht gesagt, dass immer Blut im Stuhl bei den Cholerinefällen mit Dysenteriebazilleninfektion gefunden wird; aber solche Fälle ohne Blut scheinen einen besonders milden Verlauf in kürzerer Zeit bei schleimiger Diarrhöe und ohne grössere Intoxikation zu haben.

Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Etwas begründet scheint auch die Vermutung, dass alle schwer verlaufenden Fälle, besonders solche mit mehr oder weniger heftigem, ab und zu blutigem Erbrechen und oft starker Intoxikation, in welchen auch niemals Blut in dem Stuhl konstatiert wurde — wenn dieses nicht gerade als Symptom einer allgemeinen hämorrhagischen Diathese betrachtet werden muss —, nicht durch Dysenteriebazilleninfektion veranlasst werden und daher eine andere Ursache haben müssen.

Obgleich diese Schlüsse, die auf meinem Material basieren, jedenfalls in einigen Punkten mit denen von Holt übereinstimmen, liegt doch bei dem amerikanischen Material ein Umstand vor, welcher bewirkt, dass das letztere nicht ganz und gar dasselbe zu zeigen scheint.

Weder Holt noch Flexner und seine Schüler haben eine Berechnung aufgestellt, wie viele Patienten mit Dysenteriebazillen während des Krankheitsverlaufs Blut oder Blutspuren im Stuhl zeigten, ebenso wenig als über die Zahl derer, welche Blut in der Abführung und keine Dysenteriebazillen gehabt haben. Dagegen findet man eine Beschreibung von allen Fäzesproben, welche untersucht worden sind; diese benützt Flexner (wie Seite 82 erwähnt) wesentlich nur um festzustellen, dass man sehr wohl Dysenteriebazillen in einem Stuhl finden kann, der nicht Blut enthält; aber es geht auch hervor, dass in etlichen Abführungen mit Blut keine Dysenteriebazillen gefunden wurden. Von den Angaben der verschiedenen Untersucher ausgehend habe ich eine Berechnung dieser Verhältnisse vorgenommen, und ich fand dann, dass sich in 120 Fäzesproben mit Blut nur in 75 pCt. der Fälle Dysenteriebazillen fanden. Ob dieses Ergebnis mit den 25 pCt. blutigen Fäzesproben ohne Dysenteriebazillen, gegen das, was meine Untersuchungen zu zeigen scheinen, zu sprechen braucht, ist jedoch keineswegs sicher. Dass ein Teil der Untersucher nach den eigenen Mitteilungen Flexners unter recht schlechten Laboratoriumsverhältnissen arbeitete, so dass die Fäzesproben aus den Hospitälern oft ziemlich lange unterwegs waren, wobei die eventuellen Dysenteriebazillen vielleicht von Kolibazillen überwuchert wurden oder durch die bakterizide Einwirkung des Blutes zugrunde gingen, ist nicht der am nächsten liegende Grund für meine Annahme, obwohl dies doch vielleicht eine Rolle gespielt haben kann. Es ist vielmehr ein anderer Grund, der in diesem Falle nicht ausser Betracht zu lassen ist, dass nämlich diese amerikanischen Forscher nach allem, was entscheidend in Betracht kommt, die Bazillen der von mir aufgestellten Gruppe III nicht zu den Dysenteriebazillen gerechnet haben. Denn es geht aus einigen Beschreibungen der verschiedenen Bazillenfunde der Verfasser hervor, dass auch von einer Infektion mit diesen Bazillen die Rede gewesen sein kann. In mehreren Fällen wird angegeben, dass Bazillen gefunden worden sind, welche bekannten, giftarmen Dysenteriebazillen sehr ähnlich sind, wegen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gewisser kultureller Abweichungen, welche ganz den von den Bazillen der Gruppe III gezeigten entsprechen, von den Verfassern aber anscheinend nicht zu den Dysenteriebazillen gerechnet werden. Eine genauere Besprechung dieser Verhältnisse findet sich in der anderen publizierten Arbeit über die Bakteriologie der Bazillen. Es scheint mir also, dass in hohem Grade vermutet werden muss, dass diese amerikanischen Dysenteriebazillenuntersuchungen der Abführung der Patienten mit Kindercholerine nicht erschöpfend gewesen sind. Dem Umstande, dass man in 25 pCt. der Fälle mit blutigem Stuhl keine Dysenteriebazillen gefunden hat, darf man darum kaum einige Bedeutung als Argument gegen die Behauptung, dass Kindercholerine mit blutiger Abführung in der Regel durch Dysenteriebazilleninfektion veranlasst wird, beilegen.

Dasselbe gilt für die Schlüsse des Klinikers Michael aus den Untersuchungen von Weawer und Tunnicliff über Fälle von Gastroenteritis. Er resumiert, dass Fälle mit blutiger Abführung ohne Dysenteriebazillen gefunden werden können, aber alle die von Weawer und Tunicliff gefundenen Dysenteriebazillen gehen auch mit Lackmusmolke eine Vergärung ein wie die Bazillen der Gruppe I und II, aber keine der Gruppe III.

Vor kurzem erschien eine Arbeit von Gildemeister und Baerthlein, welche zeigt, dass man jetzt auch in Deutschland daran zu denken beginnt, dass die Dysenteriebazilleninfektion bei der Kindercholerine eine Rolle spielen kann. Sie haben im Jahre 1912 die Abführung von 70 darmkranken Kindern untersucht und die Bazillen in 9 Fällen gefunden. Ausserdem fanden sie die Bazillen bei einem scheinbar gesunden Kinde unter 120 untersuchten. Es geht hervor, dass sie die Dysenteriebazillen vorzugsweise in blutiger Abführung gefunden haben; es hat jedoch auch vereinzelte blutige Stühle gegeben, in welchen Bazillen nicht gefunden wurden, weiter fanden sich 4 mal Paratyphus B-Bazillen und 1 mal Bac. enterit. Gärtner. Zu diesem letzten Falle teilt Siegel mit, dass der Stuhl blutig war; ob möglicherweise die Stühle der 4 Paratyphusfälle auch blutig waren, davon bekommt man nichts zu wissen. Jedenfalls hat es gewiss nur ganz wenige Fälle mit blutiger Abführung ohne Dysenteriebazillen gegeben. 2 der 9 Dysenteriebazillen waren von dem der Gruppe III entsprechenden Typus. Siegel, welcher den klinischen Verlauf von einem Teil der 70 untersuchten Fälle beschrieben hat, bemerkt, dass unter den 9 von ihm beobachteten Fällen mit Dysenteriebazillen 8 mit blutiger Abführung waren, und mit Ausnahme des einen Falles mit Bac. enterit. Gärtner fand sich keine blutige Abführung bei 51 anderen untersuchten Fällen ohne Dysenteriebazillen.

In betreff einer Abführung mit Beimengung frischen Blutes im allgemeinen, sowohl bei Erwachsenen als bei Kindern, berechtigt das

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Resultat meiner Untersuchungen mich selbstverständlich nicht dazu, etwas Bestimmtes von der Beziehung einer solchen blutigen Abführung zu der Dysenterieinfektion zu sagen, besonders wegen der Art meines Materials, welches ja von so vielen verschiedenen Patienten rings herum im Lande, von welchen die Auskünfte dazu recht oft sehr mangelhaft sind, herrührt. Von den mit Blut vermischten Fäzesproben (s. Tabelle Seite 86), in welchen keine Dysenteriebazillen gefunden wurden, weiss ich in den meisten Fällen nicht einmal, ob sie nicht möglicherweise schliesslich von Patienten mit Darmtuberkulose, blutenden Darmtumoren, Hämorrhoiden oder dergleichen stammen. Jedenfalls sind alle diese Proben, mit Ausnahme einer vereinzelten, ringsherum vom Lande zugesandt worden und dann längere Zeit unterwegs gewesen; dieses Umstandes wegen ist der negative Ausfall der Untersuchung weniger wertvoll.

Weil indessen die blutige Abführung bei der Kindercholerine entschieden ein Symptom ist, welches auf Dysenteriebazilleninfektion schliessen lässt, und es sich gezeigt hat, dass diese Infektion eine verhältnismässig bedeutende Ausbreitung auch bei den Erwachsenen aufweist, bei welchen sie in vielen Fällen mit blutiger Abführung zusammen aufgetreten ist, wird es unzweifelhaft berechtigt sein, in allen Fällen mit mehr oder weniger blutigem Stuhl, wo keine anderen bestimmten Ursachen wie Typhus, Tuberkulose, Tumoren, Hämorrhoiden usw. nachgewiesen werden können, vor allen Dingen an eine Dysenteriebazilleninfektion zu denken, besonders dann, wenn die Abführung zugleich schleimig ist.

Dieses gilt nicht nur bei einer Blutung infolge akuten Darmleidens, sondern auch, was vielleicht von noch grösserer Bedeutung sein kann, bei chronisch verlaufenden Darmleiden.

Meine Untersuchungen deuten im ganzen darauf hin, dass die Dysenteriebazilleninfektion sehr oft einen ausgesprochen chronischen Verlauf nimmt und unzweifelhaft in der Form einer sogenannten Kolitis verlaufen kann. Weil es überhaupt kaum möglich sein wird, die grosse Verbreitung der Infektion z. B. bei kleinen Kindern zu erklären, ohne die Vermutung, dass zahlreiche Menschen mit einer solchen Kolitis umhergehen, welche jedenfalls zeitweise eine infektionsgefährliche Abführung geben kann, wird es für die Aerzte die wichtigste Aufgabe sein, die Aufmerksamkeit des Kolitis-Patienten auf diese eventuelle Ansteckungsgefahr für ihre Kinder und Verwandten hinzuleiten, namentlich dann, wenn die Abführung ausser Schleim zugleich ab und zu Blut enthält.

Wie es bereits von früheren Untersuchern nachgewiesen ist und wie es nun auch bei meinen Untersuchungen bestätigt ist, liegt eine Dysenteriebazilleninfektion sehr oft in Fällen vor, in welchen die kli-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

nische Diagnose Dysenterie nicht mit Recht angewendet werden kann. Dies gilt nicht nur für die mehr chronisch verlaufenden Formen, sondern auch für die akuten, in welchen die Infektion vielleicht nur bei vorübergehender, leicht schleimiger Diarrhöe sich zeigt. Man muss sich dann klar machen, dass eine Dysenteriebazilleninfektion keineswegs mit Dysenterie gleichwertig ist. Nur so wird der häufige Nachweis dieser Infektion hier zu Lande verständlich.

Weil die Infektion nach meinen Untersuchungen als eine so häufige angesehen werden muss, sind selbstverständlich die ausserordentlich gestrengen Forderungen, welche z. B. von deutschen Verfassern (Mayer, Simon u. a.) wegen der Ansteckungsgefahr an Individuen mit Dysenteriebazillen in der Abführung oder an Rekonvaleszenten nach der Infektion gestellt werden, ganz undurchführbar. Eine Isolierung von Rekonvaleszenten so lange vorzunehmen, dass dieselben sich bei einer oft wiederholten Untersuchung drei Monate hindurch bazillenfrei gezeigt haben, wie Mayer es schon 1910 fordert, wird ja nicht möglich sein. Glücklicherweise ist ja solches auch nicht notwendig; algemeine Vorsicht und Reinlichkeit bei der Abführung wird hinreichend sein und strengere Verhaltungsmassregeln müssen allein für solche Fälle reserviert werden, welche Veranlassung zur Ausbreitung der Epidemie geben, und bei welchen man sonst nicht die Infektionsquelle beseitigen kann.

Um eine Verwirrung zu vermeiden, dürfte es nach dem Obenstehenden im höchsten Grade notwendig scheinen, andere Benennungen für diese Infektion als Dysenterie und Dysenteriebazillen anzuwenden. Die Gefahr, eine Terminologie zu ändern, ist in diesem Falle nicht so gross, weil doch ein bestimmter Name noch nicht angenommen ist.

Pseudodysenterie (und Pseudodysenteriebazillen) scheinen mir nicht brauchbar, indem man sehr wohl auch klinische echte Dysenterie durch diese Infektion bedingt, antreffen kann.

Dagegen scheinen mir die Namen Paradysenterie und Paradysenteriebazillen viel eher in dieser Verbindung brauchbar, und zwar besonders weil bei dieser Infektion das Verhältnis zwischen dem Krankheitsbilde und der wirklichen Dysenterie (Shiga-Kruse) in der Regel ganz dasselbe ist, wie zwischen Paratyphus und Typhus. Ebensowohl wie Paratyphus gelegentlich in schweren typhusähnlichen Fällen auftritt, so kann auch Paradysenterie mitunter ganz an Dysenterie erinnern, aber Paratyphus wie auch Paradysenterie sind in der Regel sehr viel milder verlaufende Infektionen als Typhus bzw. Dysenterie (Shiga-Kruse). Wenn wirklich bakteriologisch, klinisch und epidemiologisch ein charakteristischer Unterschied zwischen den beiden dysenterieähnlichen Krankheiten vorliegt, wäre es auch in Uebereinstimmung mit den gegenwärtigen Forderungen eine Krankheit nach ihrer Aetiologie zu benennen, passend,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

diesem einen bestimmten Ausdruck in der Benennung der Krankheit zu geben.

Dass Kruse und seine Schüler mit diesem Namen ganz andere, vielleicht gar nicht pathogene Bazillen gemeint haben, ein paar Jahre nachdem der Name vorgeschlagen worden ist (Park, Liefmann und Nieter u. a.), macht doch diesen Namen nicht weniger brauchbar, ebenso wie das — jedenfalls in klinischer Beziehung ganz unwesentliche — Verhältnis, dass Paratyphusbazillen in Glukosenährböden Gas produzieren, was bei Typhusbazillen dagegen nicht der Fall ist, während sowohl Dysenteriebazillen (Shiga-Kruse) als auch Paradysenteriebazillen kein Gas entwickeln.

In Fällen, wo Paradysenterie in grossen Epidemien auftritt, und wo der Nachweis der Infektionsquelle schwierig sein wird, lassen sich immer strenge Vorbeugungmasssregeln treffen, wie man es jetzt auf ähnliche Weise bei Paratyphusepidemien oder ähnlichen Infektionen tut.

Literatur: Siehe Lentz, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (Kolle und Wassermann). 1913.

Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

VII.

Aus dem physiologischen Institut der Universität zu Kristiania
(Prof. Dr. S. Torup).

Kolorimetrische Harnsäurebestimmungen im Harn.

Von

H. F. Höst, Amanuensis.

(Mit 1 Kurve im Text.)

Die bisherigen, zur Bestimmung von Harnsäure angewandten Verfahren (Salkowski-Ludwig, Krüger-Schmidt, Hopkins usw.) beanspruchen, wie bekannt, nicht geringe Zeit und Mühe. Bei der wachsenden Bedeutung, welche die quantitativen Harnsäurebestimmungen für Diagnose und Therapie erlangt haben, sind einfachere und schnellere Verfahren daher zur Notwendigkeit geworden.

Im Jahre 1912 brachten Riegler[1]) sowie Folin und Macallum[2]) fast gleichzeitig zwei kolorimetrische Verfahren in die Oeffentlichkeit, die beide gleich einfach, leicht und schnell ausführbar sind. Falls sich diese ebenso zuverlässig und genau wie einfach erweisen, würden sie zweifelsohne die Forderungen, die an eine gute klinische Methode zur Harnsäurebestimmung zu stellen sind, erfüllt haben. Nun hat Riegler aber, soweit ersichtlich, sein Verfahren keiner eingehenderen Prüfung unter wechselnden Verhältnissen unterzogen, und Folin und Macallum haben das ihrige nur innerhalb enger Grenzen und an normalem Harn erprobt. Ich habe daher beide zum Gegenstand sorgfältigerer Prüfung gemacht, was ich im weiteren erläutern werde.

Nachdem diese Arbeit im wesentlichen beendigt war, haben Autenrieth und Funk[3]) ein neues Verfahren veröffentlicht, das ebenfalls sehr brauchbar erscheint, wo ein Ergebnis aber erst am nächsten Tag vorliegt.

Das Prinzip der Rieglerschen Methode beruht auf der blauen Farbe, die sich bildet, wenn Harnsäure mit Phosphormolybdänsäure und Dinatriumphosphat behandelt wird. Die Reaktion ist wohl der reduzierenden Kraft der Harnsäure zuzuschreiben.

Neben der Harnsäure rufen auch die normal im Harn auftretenden Phenole — die Mono- sowohl wie die Di- und Polyphenole —, sobald sie

1) Zeitschr. f. analytische Chemie. Bd. 51. S. 466.
2) Journ. of biolog. Chemistry. XII.
3) Münchener med. Wochenschr. 1914. Nr. 9.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

nach Riegler behandelt werden, blaue Farbstoffe hervor; dies ist jedoch nicht der Fall mit den Eiweissstoffen, den Kreatinen und mit Zucker, wenn nicht stärkeres Alkali, z. B. NaOH anstatt Dinatriumphosphat zur Anwendung kommt.

Meine Untersuchungen haben zudem erwiesen, dass auch Lösungen von Glykokoll, Allantoin und Hippursäure, wenn nach Rieglers Methode behandelt, nicht reagieren.

Bei Anwendung des Verfahrens wird zunächst die Farbenintensität bestimmt, die entsteht, wenn 1 ccm Harn unter Zusatz von 2 ccm 10 proz. Phosphormolybdänsäurelösung und 7 ccm 5 proz. Dinatriumphosphatlösung bis zum Kochpunkt erhitzt und darauf abgekühlt wird, indem Vergleiche angestellt werden mit der Farbflüssigkeit, die sich bei der Behandlung von 1 ccm 1 prom. Harnsäurelösung (= 1 mg Harnsäure) mit denselben Reagentien bildet.

In einer anderen Probe des Harns wird sodann die Harnsäure durch Sättigung mit Ammoniumchlorid ausgefällt, und man bestimmt die Farbe, die in diesem nicht harnsäurehaltigen Teil des Harns entsteht. Dieser letztere Wert wird dann vom ersteren abgezogen, und das Ergebnis stellt die vorhandene Harnsäuremenge dar.

Diese zweifachen Bestimmungen, zunächst im Harn, danach in dem von der Harnsäure befreiten Harn, müssen jedoch als nachteilig bezeichnet werden, erstens weil es beschwerlich fällt, zweitens weil man vermittelst dieser zwei Bestimmungen leicht den Fehler noch verschlimmern kann, mit dem man stets bei kolorimetrischen Bestimmungen rechnen muss. Zudem zeigte es sich, dass die in der nicht harnsäurehaltigen Harnprobe entstehende Farbe so verschieden von derjenigen der Standardlösung war, dass ein Vergleich sehr schwierig und das Ergebnis demgemäss unsicher wurde.

Das Prinzip des Folin-Macallumschen Verfahrens beruht auf der blauen Farbe, die entsteht, wenn zur Harnsäure eine Phosphorwolframsäure, deren Herstellungsweise die Verfasser näher beschreiben, zugefügt wird und danach eine gesättigte Lösung von Natr. carbonic. Die blaue Farbe ist sicher auch hier einer Reduktion zuzuschreiben. Den Verfassern zufolge kommt die blaue Farbe nicht zum Vorschein, wenn das Alkali nicht zuletzt hinzugefügt wird, woraus sie schliessen, dass Harnsäure in saurer Flüssigkeit eine Substanz bildet, die mit Alkali blauen Farbstoff ergibt.

Meine Untersuchungen haben aber dargetan, dass sich die blaue Farbe zeigt, auch wenn das Alkali vor dem Reagens hinzugefügt wird, wenn dieselbe auch nicht ganz so kräftig ist, als wenn das Alkali zuletzt kommt; es mag dies daran liegen, dass ein Teil der Harnsäure durch das starke Alkali gespalten wird.

Eiweissstoffe, Monophenole und Allantoin ergeben, wenn nach Folin behandelt, keine Färbung, ebenso reagieren, meinen Untersuchungen zufolge, Hippursäure und Glykokoll nicht.

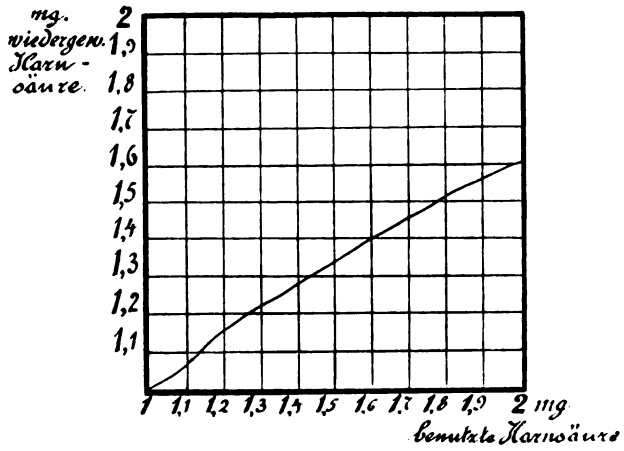
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bei Anwendung des Verfahrens werden 2—5 ccm — „the amount depending upon the spec. gravity“ — nach Zusatz von 1 Tropfen gesättigter Oxalsäurelösung bis zur Trockenheit eingedämpft, nun extrahiert man mit Aetheralkohol, worauf das Residuum in Wasser, dem ein Tropfen konz. Sodalösung zugesetzt ist, aufgelöst wird; 2 ccm des Phosphorwolframsäurereagens werden hinzugefügt sowie 20 ccm gesättigte Sodalösung und die Farbe kommt zum Vorschein.

Vergleiche zieht man mit einer Standardflüssigkeit, die durch die Behandlung von 1 mg Harnsäure mit den obigen Mengen des Phosphorwolframsäurereagens und Soda hergestellt wird.

Beiden Farbflüssigkeiten wird, ehe ein Vergleich angestellt wird, Wasser bis zu 100 ccm aufgefüllt.

Meine nach dieser Methode vorgenommenen Versuche erwiesen jedoch sofort, dass die Harnsäuremengen, wenn aufs Tausend berechnet, je



nach der angewandten Menge (2—5 ccm) des Harns schwankten. Um hier auf den Grund zu kommen, wurde daher die Methode zunächst vermittelst bestimmter Mengen Harnsäure nachgeprüft, wozu man sich der Harnsäurestandardlösung des Verfassers bediente (1 pM. durch Lithiumkarbonat aufgelöste Harnsäure, vgl. den späteren Text). Es stellte sich nun heraus, dass bei Harnsäuremengen von 0,10—1 mg eine Farbenintensität vorhanden war, die mit derjenigen der untersuchten Mengen proportional war, sobald jedoch mehr als 1 mg zur Verwendung kam, entstand eine relativ weniger intensive Farbe und zwar in desto höherem Masse, je mehr Harnsäure verwendet wurde.

Die Ergebnisse meiner Versuche sind in der beigegebenen Kurve veranschaulicht, wo die Abszissen die Harnsäuremengen vorstellen und die Ordinaten die Farbenintensität.

Danach wurde die Methode von neuem und zwar wechselnden Harnmengen gegenüber untersucht (2—5 ccm, teilweise auch 1—5 ccm), wobei

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

als Kontrollmittel das „modifizierte Rieglersche Verfahren“ (vgl. später), teilweise auch Hopkin-Wörners Methode benutzt wurde[1]). Hierbei erwies es sich als konstant, dass die pro Mille berechneten Harnsäuremenge am grössten war, wenn kleine Harnmengen (1—2 ccm) untersucht wurden, am geringsten, sobald grössere Mengen (4—5 ccm) zur Verwendung kamen (vgl. Tabelle I).

Tabelle I.
Folin-Macallumsche Methode.

Harn	pM. Harnsäure, wenn zur Reaktion Harn in folgenden wechselnden Mengen verwandt wird:					Modifiziert Riegler		Hopkin-Wörner	Spez. Gewicht
	1 ccm	2 ccm	3 ccm	4 ccm	5 ccm				
I	—	0,33	0,34	0,32	0,28	0,29	0,30	0,32	1012
II	0,87	0,80	0,62	0,51	0,49	0,61	0,62	—	1025
III	0,67	0,61	0,54	0,40	0,38	0,32	0,32	—	1019
IV	0,77	0,62	0 50	0,46	0,38	0,59	0,58	—	1024
V	0,63	0,59	0,50	0,43	0.35	0,34		—	1023
VI	—	0,67	0,52	0,46	0,41	0,49		—	1026

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, fallen die relativen Harnsäuremengen allmählich, je nach den steigenden zur Untersuchung kommenden Harnmengen; dies ist stets zutage getreten bei den etwa 30 Harnproben, die ich zur Prüfung der Folin-Macallumschen Methode verwandte; als einzige Ausnahme ist der Harn I zu betrachten, wo der Abfall erst bei 5 ccm erfolgte. Die tatsächlich vorhandenen, durch „modifiziert Riegler“ oder „Hopkin-Wörner“ bestimmten Harnsäuremengen habe ich auch vermittelst des Folin-Macallumschen Verfahrens gefunden, falls ich mich bei jeder Harnprobe an ein bestimmtes Volumen hielt, das, wie es sich erwies, stets innerhalb der von den Verfassern angegebenen Grenzen (2—5 ccm) lag. Indessen habe ich nicht, wie die Verfasser, bestimmte Beziehungen zwischen den Harnmengen, die man zur Feststellung der richtigen Werte benutzen muss, und dem spezifischen Gewicht gefunden; die Arbeit der Verfasser besagt zudem nicht, in welcher Weise man vom spezifischen Gewicht auf die zu benutzenden Harnmengen zu schliessen hat. Selbstverständlich kann aber ein konstantes Verhältnis zwischen den Harnsäuremengen und dem spezifischen Gewicht nicht bestehen, dies kann demnach auch hinsichtlich der zu benutzenden Harnmengen nicht als Richtschnur dienen.

Der Grund für die zu kleinen Werte, die ich oft bei der Benutzung grösserer Harnmengen (4—5 ccm) erzielte, ist zweifelsohne dem Umstand zuzuschreiben, dass das Phosphorwolframsäurereagens den absolut betrachtet grösseren Harnsäuremengen gegenüber versagt, da sich das Verhältnis hier sowohl wie bei der Probe mit reiner Harnsäure wieder herstellen lässt, wenn man die Reagenzmenge steigert; es scheint indessen,

1) Hoppe-Seylers Zeitschr. Bd. 29. S. 70.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

als versage das Reagens reiner Harnsäure gegenüber früher als bei der Harnsäure im Harn (vgl. die Tabelle).

Dass die Sache aber nicht so ganz einfach ist, zeigt sich darin, dass man zu hohe Werte bei der Verwendung ganz kleiner Harnmengen (1—2 ccm) findet. Eine Erklärung dieses Umstandes lässt sich meinen Versuchen nicht entnehmen. Natürlich macht dies die Anwendung des Verfahrens höchst unsicher, da man sich im voraus über die Harnsäuremenge keine Ansicht bilden kann.

Was das Folin-Macallumsche Verfahren sonst betrifft, so erschwert das Eindämpfen bis zur Trockenheit und die Aether-Alkoholextraktion, jedenfalls dem praktizierenden Arzt, die Ausführung. Auch geschieht es oft, dass die beiden miteinander zu vergleichenden Flüssigkeiten einen ziemlich verschiedenen Farbenton haben, indem die Standardflüssigkeit grünblau ist, und die durch Zusetzung vom Reagens zum Harn entstehende graublau (bei diffusem Tageslicht), so dass ein genauer Vergleich erschwert wird.

Es geht demnach aus diesen Untersuchungen hervor, dass die Folin-Macallumsche Methode, von mir ausgeführt, weniger gute Ergebnisse gebracht hat, während dagegen Rieglers Verfahren für klinische Zwecke durchaus anwendbar ist; doch muss man es einen Mangel nennen, dass die in der harnsäurefreien Harnprobe gewonnene Farbe ziemlich verschieden von derjenigen der Standardflüssigkeit ist, was wesentlich dazu beiträgt, das Verfahren weniger genau zu machen.

Ich habe deshalb versucht Rieglers Verfahren zu modifizieren, und dadurch einfacher und genauer zu machen.

Bekanntlich wird, wenn der Harn mit Ammoniumchlorid gesättigt wird, die Harnsäure als Ammoniumurat ausgefällt, und dieses Umstandes bedient sich die Hopkin-Wörnersche Methode, wie ihn auch Riegler für die Entfernung der Harnsäure aus dem Harn zur Verwendung bringt.

Statt nun wie Riegler die Harnsäuremenge indirekt zu bestimmen, habe ich die Harnsäure als Ammoniumurat ausgefällt und den kolorimetrischen Wert hiervon direkt bestimmt. Vorerst musste ich mich aber davon überzeugen, dass Ammoniumchlorid auf die gebildete blaue Farbe keinen Einfluss haben würde, und dies traf, wie es sich erwies, zu.

Bei dieser Modifikation des Rieglerschen Verfahrens habe ich mich derselben Reagentien wie Riegler selbst bedient, doch habe ich bei der Herstellung von Harnsäurelösung der Folinschen Methode den Vorzug gegeben.

Das endgültige Verfahren gestaltet sich wie folgt:

Reagentien:

1. 1 prom. Harnsäurelösung. 0,10 g Harnsäure (chemisch rein) wird abgewogen, vermittelst etwas destillierten Wassers in einen Messkolben von 100 ccm gebracht, 10 ccm 0,4 proz. Lithiumkarbonatlösung hinzugefügt und das Ganze im Wasser-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

bad 10—15 Minuten lang erhitzt, bis sich die Harnsäure aufgelöst hat, worauf der Kolben bis zum Merkzeichen gefüllt wird.

Folin und Macallum geben an, dass die Harnsäure sich bei alleinigem Schütteln bis zu einer Stunde auflöst; selbst bei mehrstündigem Schütteln an mehreren Tagen hintereinander ist es mir nicht geglückt, die Harnsäure ohne Erhitzung aufzulösen.

Diese Harnsäurelösung ist, obschon auch sie sich nicht länger als etwa eine Woche lang hält, doch haltbarer als die Rieglers.

2. 10 proz. Phosphormolybdänsäurelösung; diese scheint sehr haltbar zu sein.
3. 20 proz. Ammoniumsulfatlösung zum Auswaschen.
4. 5 proz. Dinatriumphosphatlösung.
5. Chlorammonium in Pulvern zu 0,3 oder 0,6 g, je nachdem 1 oder 2 ccm Harn zur Untersuchung kommen.

Zwecks kolorimetrischer Vergleichsanstellungen bediene man sich eines beliebigen Kolorimeters. Ich wählte das Wolffsche Kolorimeter mit ziemlich weiten, grossen Zylindergläsern und fand es demzufolge zweckmässig, 2 ccm Harn für die Untersuchung zu verwenden.

Verfahren: 2 ccm Harn (klar, wenn nicht dies, erhitzt und filtriert) werden mit der Pipette in ein Reagenzglas gemessen, wo 20 ccm abmerkt sind; 0,6 g Ammoniumchlorid werden hinzugefügt und das Ganze wird zu etwa 40° erhitzt. Nach halbstündigem oder längerem Ruhen wird es durch ein kleines Filter filtriert, worauf Reagenzglas und Filter 4—5 mal mit etwa 2—3 ccm Ammoniumsulfat nachgespült werden. Darauf wird der Trichter in das erste Reagenzglas (in dem der Harn mit Ammoniumchlorid erhitzt wurde) gesetzt und das Filter wird mit 15 ccm kochender Dinatriumphosphatlösung ausgespült, wodurch das Ammoniumurat zur Auflösung kommt. Zum Filtrat werden 4 ccm Phosphormolybdänsäurelösung getan, worauf das Glas bis hinauf zu 20 ccm mit Dinatriumphosphatlösung gefüllt wird. Nun erhitzt man das Ganze bis zum Kochpunkt und vergleicht es nach der Abkühlung mit der Standardflüssigkeit, die durch die Behandlung von 2 ccm Harnsäurelösung (gleich 2 mg Harnsäure) mit 4 ccm Phosphormolybdänsäurelösung und 14 ccm Dinatriumphosphatlösung in derselben Weise hergestellt wird wie bei der Harnprobe (Erhitzung — Abkühlung).

Abgesehen von der halben Stunde, in der das Ammoniumurat ausgefällt wird, erfordert dieses Verfahren kaum längere Zeit als 10 bis 15 Minuten.

Zunächst wurde die Methode auf ihre relative Genauigkeit hin untersucht, und als Belege hierfür sind die Harnproben I und II der Tabelle II anzusehen.

Danach wurde die absolute Genauigkeit der Methode und zwar teilweise an normalen, teilweise an pathologischen Harnproben geprüft; als Kontrolle diente die Hopkin-Wörnersche Methode.

Der Tabelle II, wo mehrere Ziffern in ein und derselben Rubrik doppelte, bzw. einfache Analysen bezeichnen, ist zu entnehmen, dass die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle II.

		Hopkin-Wörner	Modifiziert Riegler
Normaler Harn	Harn I	—	1) 0,79 2) 0,80 3) 0,80 4) 0,81
	Harn II	—	1) 0,58 2) 0,59 3) 0,58 4) 0,59
	Harn III	1) 0,60 2) 0,62	1) 0,64 2) 0,66
	Harn IV	0,62	1) 0,60 2) 0,61
	Harn V	1) 0,79 2) 0,79	1) 0,71 2) 0,72
Pathologischer Harn	Harn VI (Leukämie)	1,38	1) 1,39 2) 1,46
	Harn VII (Leukämie)	0,89	1) 0,89 2) 0,90 3) 0,90 4) 0,90
	Harn VII (Diabetes)	1) 0,60 2) 0,56	1) 0,57 2) 0,58 3) 0,57 4) 0,57
	Harn VIII (Albuminurie)	1) 0,36 2) 0,36	1) 0,31 2) 0,31
	Harn IX (Albuminurie)	1) 0,28 2) 0,31	1) 0,27 2) 0,27

Analysen sehr gut miteinander stimmen, wie sie auch, praktisch betrachtet, dieselben Ergebnisse wie die Hopkin-Wörnersche Methode bringen. Aus eiweisshaltigen Harnproben muss das Eiweiss erst durch Kochen mit Essigsäure ausgefällt werden.

Ausser klinischen Zwecken völlig zu genügen, ist dies umgestaltete Rieglersche Verfahren so einfach und bequem, dass nicht nur Klinikern, sondern auch praktizierenden Aerzten damit gedient sein wird. Ein Kolorimeter ist zur Ausführung nicht unbedingt notwendig. Verdünnt man die am stärksten gefärbte Flüssigkeit in zwei gleich dicken Reagenz- oder Zylindergläsern, bis die Farbe gleich erscheint, so ist der Harnsäuregehalt unmittelbar proportional zur Flüssigkeitshöhe; man erzielt auf diese Weise fast ebenso gute Ergebnisse wie vermittelst des Kolorimeters.

Im Gegensatz zu meinen Erfahrungen mit der Folin-Macallumschen Methode erweist das Phosphormolybdänsäurereagens hier mit Leichtigkeit Harnsäuremengen, die nur spurenweise und bis zu 2 pM. vorhanden sind. Hierzu kommt, dass das Verfahren reichlich so handlich ist wie die Folin-Macallumsche und die eigentliche Rieglersche Methode, ferner, dass die gewonnene Standardflüssigkeit sich länger ($^1/_2$—1 Stunde) hält als die Folin-Macallumsche Standardflüssigkeit (die im Laufe einer Viertelstunde erheblich einschwindet), und endlich, dass dies Verfahren mehr identische Farben ergibt — da die Harnsäure hier im Gegensatz zu den beiden andern Methoden isoliert wird —, so dass bessere Vergleiche angestellt werden können.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

VIII.

Aus der medizinischen Klinik R. von Jaksch in Prag.

Klinische Beobachtungen zur Kenntnis des Status lymphaticus und Beziehungen desselben zur pluriglandulären Erkrankung.

Von

Privatdozent Dr. **Hugo Přibram,**
I. Assistenten der Klinik.

(Mit 3 Abbildungen im Text.)

Seit den Beobachtungen von A. Paltauf, Wiesel und Bartel hat eine grosse Reihe von Autoren sich mit der Frage des Status thymicolymphaticus und hypoplasticus beschäftigt. So einfach es in der Regel für den pathologischen Anatomen ist, die Diagnose auf Status lymphaticus zu stellen, so schwierig ist es in der Regel für den Kliniker. Die Schwierigkeit liegt einerseits darin, dass eine Reihe von Manifestationen des Status lymphaticus an Organen lokalisiert ist, die bei der Untersuchung des Kranken nicht direkt zugänglich sind, andererseits darin, dass es sich beim Status lymphaticus nicht um ein wohlumgrenztes Krankheitsbild handelt, sondern um eine Reihe mehr oder weniger wichtiger Zeichen somatischer Minderwertigkeit, die im Verlauf des Lebens sich ändern können und die nicht scharf von den Verhältnissen beim gesunden Menschen abgegrenzt sind, sondern wohl in allmählich absteigender Reihe in das Normale übergehen können.

Es ist für die Feststellung des Status lymphaticus eine eingehende zeitraubende Untersuchung des Kranken mit den physikalischen, röntgenologischen, chemischen, laryngologischen und anderen Untersuchungsmethoden nötig, und bei aller Mühe werden die leichteren Fälle sehr oft der Diagnose entgehen. Ueber die Wichtigkeit der Feststellung des Status lymphaticus, des Status thymicus und hypoplasticus wegen der Gefahren, denen sein Träger ausgesetzt ist (Narkose, verminderte Widerstandskraft bei körperlicher Inanspruchnahme, Verlauf der Infektionskrankheiten, Gefährlichkeit der Salvarsaninjektionen) soll nicht gesprochen werden; darüber ist schon vieles bekannt.

Trotzdem in letzter Zeit von mehreren Autoren systematische Untersuchungen an einer grossen Zahl von Lymphatikern gemacht wurden (ich nenne nur die Namen Störk und Horak, Kahler), so erschienen weitere Beobachtungen um so mehr erwünscht, als die meisten bisherigen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Untersuchungen aus Wien stammen, und die Verbreitung des Status und seine Konkurrenz mit anderen Krankheiten in verschiedenen Gegenden recht verschieden zu sein scheint, wenigstens sprechen dafür die Befunde Zellwegers. Ich habe deshalb sowohl in der Ambulanz als auf der Klinik von Jaksch das gesamte durch meine Hände gehende Material, aus äusseren Gründen waren es bloss weibliche Kranke, diesbezüglich untersucht.

Es waren dies etwa 2500 Kranke, die ich seit Oktober vergangenen Jahres untersucht habe. Für die Beurteilung des Status lymphaticus waren nur die jüngeren Kranken geeignet. Unter diesen wurden 150 Kranke, die mehrere für Status lymphaticus charakteristische Symptome aufwiesen, gründlichst untersucht.

Zuerst seien einige im allgemeinen als wichtig für den Status lymphaticus und thymicus angesehenen Symptome, von denen jedoch keines obligatorisch ist, kurz angeführt:

1. Allgemeines: Die Körperlänge soll die Spannweite übertreffen, die Oberlänge und die Extremitätenlänge soll vergrössert sein, die Fettverteilung der des anderen Geschlechts sich nähern, die Psyche soll etwas infantil sein. Die Alkoholtoleranz ist vermindert.
2. Gesicht: Der Unterkiefer und die Processus mastoidei sollen weniger entwickelt sein, das Gebiss Defekte, Schmelzdefekte und Stellungsanomalien zeigen. Der Gaumen ist hoch, Tonsillen, Rachenmandeln und Zungenpapillen sind vergrössert, die Epiglottis ist infantil oder omegaförmig. Das Auge zeigt Epicanthus, exzentrische Pupillen, regelrecht gefärbte Irides. Die Ohrläppchen sind angewachsen, der äussere Gehörgang ist eng.
3. Hals: Schilddrüse und Halsdrüsen, ebenso die anderen Drüsen sind vergrössert.
4. Skelett: Der Thorax ist lang und schmal, man findet Halsrippen und eine Costa fluct. X. In der Wirbelsäule fehlt die kompensatorische Lordose. Die Scapulae sind flügelförmig. Das Becken ist heterosexuell entwickelt, das Sakrum ist schmal, das Promontorium hoch. Brachia und Genua valga, erhaltene Epiphysen, Hyperdaktylie, Plattfuss, Hyperextension der Ellenbeuge.
5. Behaarung: Die Achsel- und Schamhaare sind spärlich, die Extremitäten sind behaart.
6. Brustorgane: Die Thymus ist vergrössert, die Mammae dem anderen Geschlecht entsprechend entwickelt, oft Polymastie. Herz: Die Aorta ist eng, Tropfenherz, niedriger Blutdruck (Münzer), Herzpalpitationen, dilatatorische Herzschwäche.
7. Abdomen: Ptose, Distantia jugulo-pubica ist vergrössert gegenüber der Circumferentia abdominis minima. Die Milz ist gross, die Niere gesenkt. Es besteht Neigung zu orthostatischer Albuminurie und alimentärer Glykosurie.

Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

8. Blut: Neutropenie, Lymphozytose und Eosinophilie.
9. Genitale: Kryptorchismus, Genitalhypoplasie, Menstruationsstörungen, heterosexuelle sekundäre Geschlechtsmerkmale.
10. Disposition zu anderen Erkrankungen und modifizierter (erschwerter) Verlauf.
    a) Infektiöse Krankheiten verlaufen schwerer.
    b) Tuberkulose ist oft modifiziert, weniger Lungen- und oft andere Organtuberkulose.
    c) Nervenkrankheiten: Neigung zu Tetanie, Gliomen, Syringomyelie, Hydrozephalus, Tabes, Paralyse, Myasthenie.
    d) Stoffwechselkrankheiten: Diabetes, Fettsucht und Gicht.
    e) Blutkrankheiten: perniziöse Anämie, Leukämie, Chlorose.
    f) Blutdrüsenerkrankungen; Basedow, Addison, Osteomalazie.
    g) Urogenitalerkrankungen: Nephritis, Eklampsie.
    h) Lunge: Asthma bronchiale, juveniles Emphysem.
    i) Haut: Hämangiome, Ekzeme.
    k) Darm: Appendizitis.
    l) Tumoren.

Bei den Untersuchungen, die sich hauptsächlich auf ambulatorische Kranke erstreckten, war selbstverständlich eine alles umfassende Untersuchung meist nicht möglich. In folgendem seien die wichtigsten Befunde kurz angegeben.

Die Spannweite war in 95 pCt. der Fälle grösser als die Körperlänge, und zwar betrug die Differenz bis $13^1/_2$ cm. In 5 pCt. der Falle war die Länge grösser oder gleich der Spannweite. Ganz ähnlich waren jedoch die Verhältnisse bei Leuten ohne Status lymphaticus, und es muss, wenigstens für die hierortige Bevölkerung, die relativ grosse Spannweite als eine allgemein verbreitete Eigenschaft angesehen werden.

Die Zungengrundfollikel waren in 80 pCt. der Fälle wesentlich vergrössert, die Epiglottis in über ein Drittel der Fälle infantil oder omegaförmig. Der Blutdruck, von dem angegeben wurde, dass er in der Regel herabgesetzt ist, war in über der Hälfte der Fälle normal (110—120 Riva-Rocci), in je $^1/_4$ der Fälle vergrössert oder herabgesetzt.

In 36 pCt. der Fälle waren Crines pubis und axillares vermindert oder fehlend, in 16 pCt. der Fälle war reichliche Behaarung an den Extremitäten, um die Mammae, in der Linea alba oder an anderen atypischen Stellen bei sonst nicht übermässiger Behaarung.

In 24 pCt. der Fälle konnte eine Wanderniere, in 12 pCt. eine Costa fluctuans nachgewiesen werden. Zeichen von Vagotonie (Eppinger) konnten nur in 5 Fällen beobachtet werden.

In 11 Fällen wurde eine Genitalhypoplasie nachgewiesen, weitere 11 Fälle, die gynäkologisch nicht untersucht werden konnten, wiesen eine lange dauernde Amenorrhoe oder noch nicht eingetretene Menses auf. In 14 pCt. der Fälle waren die Mammae abnorm schwach entwickelt,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

in 4 pCt. der Fälle war eine Andeutung einer akzessorischen Mamilla vorhanden.

Bei 30 pCt. der Fälle waren die seitlichen und hinteren Halslymphdrüsen deutlich vergrössert, ohne dass die Anamnese irgend einen Grund für die Vergrösserung auffinden liess.

In einem Drittel der Fälle waren sehr auffallende Genua und Brachia valga vorhanden. Auf das Blutbild wurde ein besonderes Gewicht gelegt.

Nach den Untersuchungen Kahlers ist die Mononukleose besonders häufig.

Bei meinen Beobachtungen fanden sich in etwa 93 pCt. der Fälle über 25 pCt. Lymphozyten. Wenn man jedoch, den Angaben Huhles folgend, erst 40 pCt. oder 2400 pro cmm als obere normale Grenze der Lymphozytenzahl ansieht, so fand sich bloss in 13 pCt. der Fälle Lymphozytose. Betreffs der Basophilen, deren Werte Kahler als schwankend erklärt, ist zu sagen, dass in nahezu der Hälfte der Fälle die basophilen Zellen etwas, wenn auch nur gering, vermehrt waren. In etwa der Hälfte der Fälle waren die Uebergangsformen, in $^1/_4$ der Fälle die grossen mononukleären Leukozyten vermehrt. Eine Eosinophilie fand sich bloss in 18 pCt. der Fälle.

Recht häufig war die Basophilie bei den Fällen mit Genitalhypoplasie (11 Fälle). In fast $^3/_4$ der Fälle von Genitalhypoplasie war Basophilie, in etwa $^1/_6$ der Fälle Eosinophilie vorhanden.

Eine alimentäre Glykosurie konnte nur in etwa 6 pCt. der Fälle, eine lordotische Albuminurie, die nur bei Individuen unter 20 Jahren versucht wurde, in über $^1/_3$ der Fälle nachgewiesen werden.

Auf alle anderen Symptome soll hier nicht weiter eingegangen werden, da sie entweder sich als weniger konstant oder weniger charakteristisch erwiesen. Eine vergrösserte Thymus war nur in wenigen Fällen anzunehmen oder direkt nachweisbar (Operation, Autopsie).

Unter den untersuchten Fällen wiesen eine grosse Zahl keine erheblichen Erkrankungen auf.

Auffallend oft waren unter den Lymphatikern leichte Lungenspitzenaffektionen, ziemlich oft auch Strumen leichten Grades vorhanden.

Von innersekretorischen Erkrankungen waren einige Fälle von Morb. Basedowii, von Blutkrankheiten einige Fälle von Lymphogranulomatose und viele Chlorosen unter den Lymphatikern.

Bei einer Reihe anderweitiger Kranker (mit Tabes, mit multipler Sklerose und ähnlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems), die auf Status lymphaticus untersucht wurden, konnte nichts gefunden werden. Auch bei einigen Fällen von Morbus Basedowii wurden Symptome des Status lymphaticus vermisst.

Wenn man resümiert, so ist zu sagen, dass Fälle mit vereinzelten Symptomen des Status lymphaticus relativ häufig, dagegen, typische symptomenreiche Fälle ziemlich selten sind.

Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Auf eine genaue Beschreibung der von mir beobachteten Fälle soll verzichtet werden, und nur ein Fall von Status lymphaticus und hypoplasticus, der mit einer Erkrankung der endokrinen Drüsen kombiniert war, und bei dem klinisch der Status nicht nachweisbar, ausführlich mitgeteilt werden.

Es handelt sich um ein 24jähriges Mädchen, das im Februar 1913 auf unserer Klinik aufgenommen worden ist.

Anamnese: Hereditäre Verhältnisse, abgesehen von einer Belastung mit Tuberkulose (der Vater hat Tuberkulose, ein Bruder starb an Hirnhautentzündung), ohne Belang.

Frühere Erkrankungen: Schafblattern und Masern in der Kindheit, Bauchfellentzündung mit 14 Jahren.

Jetzige Erkrankung: Seit 6 Jahren Exophthalmus, seit $^1/_2$ Jahr Herzbeschwerden. Menses seit dem 13. Jahre regelmässig.

Status (15. 2. 1913). Pat. ist grazil, Haut feucht, Exophthalmus; die Symptome von Graefe, Moebius und Stellwag fehlen.

Tonsillen vergrössert, Rachenreflex fehlt. Schilddrüse vergrössert, zeigt Pulsationen. Mammae entsprechend entwickelt. Tachykardie (114 Pulse). 1. Geräusch über allen Herzostien. Lunge normal. Bauchdecken- und Patellarreflexe lebhaft, Dermographie, Fingertremor.

Harn: Kein Eiweiss, kein Urobilin, kein Indikan; 1,3 pCt. Zucker.

Blutbefund: 5376000 rote, 6200 weisse Blutkörperchen, 11,9 g Hgl.

Lymphozyten 45 pCt., grosse mononukläre Leukozyten 5 pCt., Uebergangsformen 6 pCt., polynukleäre neutrophile Leukozyten 44 pCt.

Befund der Augenklinik mit Hertels Exophthalmometer: R. $22^1/_2$, L. $21^1/_2$, Graefe negativ, beim Blick nach oben tritt das Oberlid so stark zurück, dass fast die ganze Kornea frei wird. Unregelmässiges Blinzeln.

Dekursus: 16. 2. Blutdruck (Rivá-Rocci) 152. Röntgenbefund der Thoraxorgane normal. Im Harne 1,2 pCt. Zucker. Temperatur normal, Puls 104.

In den folgenden Tagen wird bei Eiweiss-Fettdiät mit Zulage von 1—2 Semmeln anfänglich 57 g, später weniger Zucker ausgeschieden, bis am 27. 2. die Zuckerausscheidung auf 3 g sinkt, bei einer Zufuhr von über 100 g Kohlenhydrat.

Am 28. 2. steigt die Temperatur auf 39,2° C. Angina. Zuckerausscheidung 1 g.

Am 2. 3. Temperatur 36,9—39°. Gemischte Diät mit einer Semmel, Trommer, Nylander und Polarisation negativ.

3. 3. bis 4. 3. Dauernd Angina und Fieber. Zuckerausscheidung bei gleicher Diät 3—14 g.

6. 3. Zucker negativ. Fieber.

7. 3. Kohlenhydratarme Kost. Kein Zucker. Diurese 950. Fieber.

8. 3. Kein Zucker, 0,166 pCt. Eiweiss, zahlreiche Leukozyten, spärliche Erythrozyten, granulierte Zylinder, Nierenepithelien, Diurese 600, Fieber.

15. 3. Urämische Symptome. Aderlass. An der Stelle der angelegten Binde Hauthämorrhagien.

21. 3. Urämische Symptome. Aderlass und Kochsalzinfusion.

24. 3. 0,05 pCt. Eiweiss, Schmerzen in der rechten Niere. Erbrechen. Diurese gering.

29. 3. Temperatur und Diurese normal. Eiweiss in Spuren, kein Zucker.

30. 3. Ausscheidung von 6 g Zucker. Blutdruck 124 mm Hg.

In den nächsten Tagen nur Spuren von Eiweiss und Ausscheidung von 22 bis 43 g Zucker.

Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

13. 4. Blutbefund: 4368000 rote, 9000 weisse Blutkörperchen, 85 pCt. Hämoglobin. Lymphozyten 34 pCt. kleine und 3 pCt. grosse, 4 pCt. grosse mononukleäre Leukozyten, 3 pCt. Uebergangsformen, 1 pCt. Eosinophile und 55 Neutrophile.

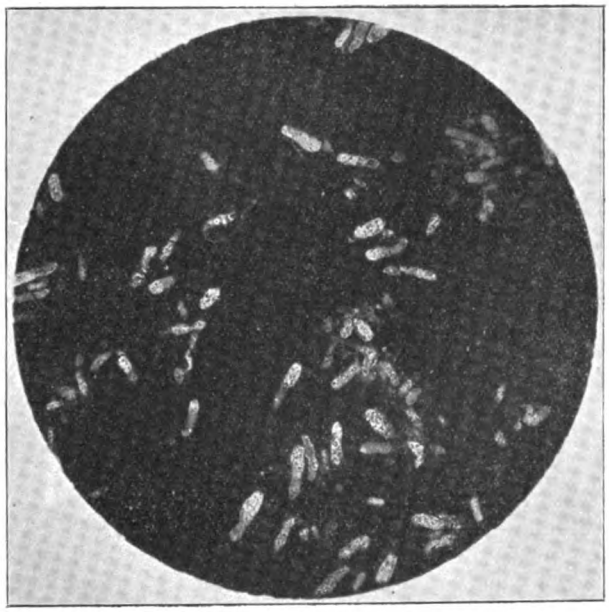
Mit negativem Zuckergehalte wurde Pat. am 18. 4. entlassen und weiterhin ambulatorisch behandelt.

In kurzer Zeit trat wieder Glykosurie auf, die allen diätetischen Massnahmen trotzte. Ihr Zuckergehalt blieb über 3 pCt. Eine Zeitlang wurde ihre Schilddrüse wegen der basedowischen Herzbeschwerden mit Röntgen behandelt.

Am 28. 12. erkrankte sie an einer Periostitis mit Fieber und Prostration, am 30. 12. wurde sie wieder auf die Klinik aufgenommen.

Status vom 30. 12. Pat. ist somnolent, Exophthalmus mit Schlussinsuffizienz der Lider. Gesicht verfallen, Nase kühl, spitz, Extremitäten kühl, Zunge trocken.

Abb. 1.



Kussmaulsches Atmen angedeutet. Schilddrüse nur wenig vergrössert zu tasten. Tachykardie. Temperatur 37—35,6° C.

Harn: Azeton und Azetessigsäure positiv, Indikan negativ, Eiweiss und Zucker negativ. Eiweissgehalt 0,2 pCt., Zuckergehalt 1 pCt.

Im Harnsedimente waren zahlreiche Zylinder, teils vom Typus der Külzschen Zylinder, teils atypische. Einige Mikrophotographien von Präparaten sind abgebildet. Die Präparate sind mit Hilfe des Tuschverfahrens[1]) dargestellt.

Blutbefund: Erythrozyten 6500000, Leukozyten 7400, Hämoglobin 90 pCt. Lymphozyten: kleine 30 pCt., gross 3 pCt., grosse mononukleäre Leukozyten 1 pCt., Uebergangsformen 4 pCt., polynukleäre neutrophile Zellen 64 pCt.

Trotz aller antikomatösen Therapie Exitus.

---

1) Vide H. Přibram, Prager med. Wochenschr., 1914, Nr. 39, S. 9, Genaue Untersuchungen über das Tuschverfahren durch MUC Jokl sind im Gange.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Abb. 2.

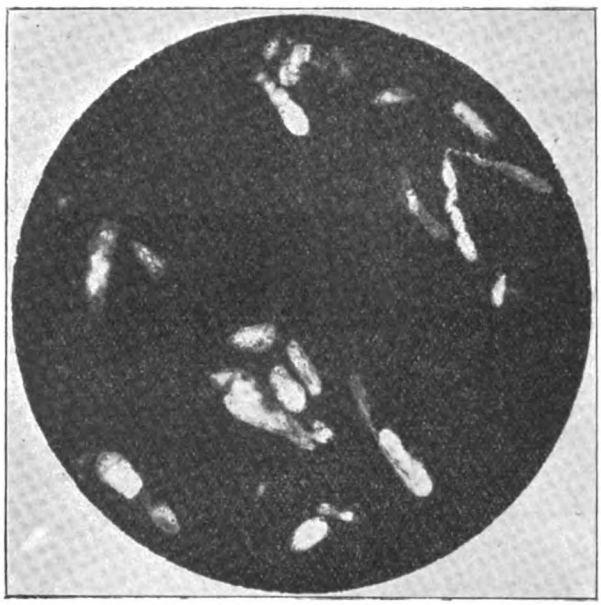
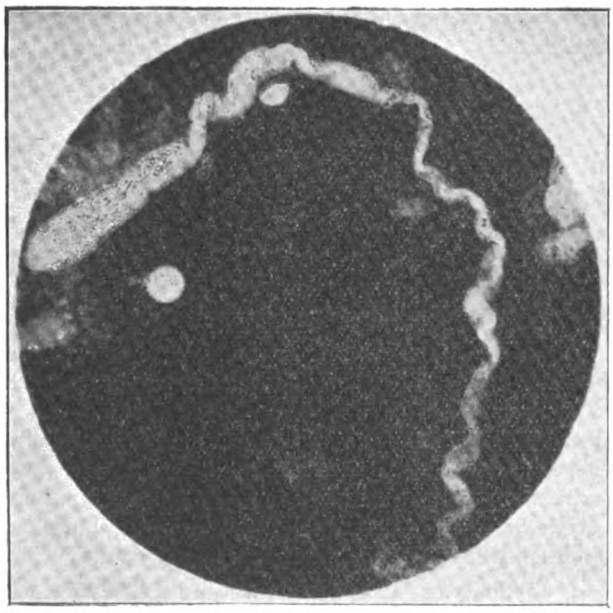


Abb. 3.



Die Diagnose, die der Vorstand der Klinik R. von Jaksch, der mir den Fall zur Publikation überliess, stellte, lautet: Polyglanduläre Erkrankung, und zwar Morbus Basedowii, Diabetes mellitus, Affektion der Nebenniere (?), Nephritis (?).

Der Sektionsbefund ergab: Hochgradige Atrophie des Pankreas, Oedem des Gehirnes, Vergröserung und Degeneration der Niere, Degeneration und Atrophie der

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Leber, Struma basedowica mit einem Lobus pyramidalis und einem normalen Lappen darüber, zweilappige Thymus, Nebenmilz, embryonale Lappung der Nieren, Zyste des Corpus pineale, abnorme Lappung des rechten Unterlappens, Anomalie der Koronarostien und der grossen Gefässe am Arkus. Partielle Obliteration der Appendix nach Appendicitis mit Residuen von Peritonitis, Deviation des Uterus nach rechts bei adhäsiver Pelveoperitonitis. Corpus menstruationis im linken Ovarium. Alte Angina lacunaris mit Vergrösserung der Tonsillen und Zungengrundfollikel. Hyperplasie der Follikel im Ileum und perifollikuläre Hyperämie. Kleiner verkalkter tuberkulöser Herd der rechten Lunge und partielle Verkalkung der rechten oberen tracheobronchialen Lymphknoten. Katarrhalische Bronchitis und Pneumonie in beiden Lungen. Verknöcherung der Rippenknorpel. Langschädel.

Die histologische Untersuchung, die von den Herren Doz. Dr. Luksch, Dr. Roman und Dr. Kraus vorgenommen wurde, ergab im wesentlichen Folgendes:

1. Schilddrüse: Typisches Bild der Struma basedowica.
2. Hypophyse: Eigenartige Veränderungen an den eosinophilen Zellen, deren Untersuchung noch aussteht.
3. Epithelkörperchen annähernd nicht verändert.
4. Ovarien: Zystisch verändert.
5. Corpus pineale: Zystisch erweitertes Gliom.
6. Thymus: Thymus persistens.
7. Nebenniere: Anscheinend geringer Lipoidgehalt.

Eine genaue histologische Bearbeitung des Falles wird von den drei genannten Herren erfolgen.

Fassen wir die Befunde bei diesem Falle zusammen, so ergibt sich, dass wir hier folgenden Symptomenkomplex vor uns haben.

Ein Mädchen mit Zeichen eines Status thymicolymphaticus und hypoplasticus erkrankt, dank ihrer Prädisposition zu endokrinen Erkrankungen an Morbus Basedowii. Dies war das erste klinisch auffällige Symptom des ganzen Krankheitsbildes. Später schloss sich daran die Glykosurie.

Bezüglich des Zusammenhanges von Glykosurie und Morbus Basedow ist vor allem an die Arbeit von Forschbach und Severin zu erinnern. Diese konnten bei 11 Fällen von Morbus Basedowii folgende Beobachtungen machen. In 4 Fällen war der Kohlenhydratstoffwechsel normal, in 2 Fällen bestand eine alimentäre Hyperglykämie ohne Glykosurie, in einem Falle bestand spontane Glykämie ohne Glykosurie, in 2 Fällen eine spontane transitorische Glykosurie und in einem Falle ein echter Diabetes. Es ist somit die Kombination von Morbus Basedowii mit Diabetes ziemlich selten. Bezüglich des Zusammenhanges der Kohlenhydratstoffwechselstörung mit dem Morbus Basedowii meint Falta, die Ueberfunktion der Schilddrüse bedeute eine Mehrbelastung des Pankreas, die bei ungenügender Funktionsbreite desselben zur Glykosurie führe. Forschbach und Severin heben hervor, dass die Kohlenhydratstoffwechselstörung kein unerlässliches Symptom des Basedow darstelle, und betonen, dass es fraglich sei, ob man berechtigt sei, eine grundsätzliche Scheidung zwischen den Kohlenhydratstoffwechselstörungen leichteren

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Grades und den schweren Formen bezüglich der Pathogenese durchzuführen.

In unserem Falle möchten wir annehmen, dass bei der bekannten Hemmung der Pankreasfunktion durch die Schilddrüse, die Hyper- oder dysfunktionierende Schilddrüse zu einer Insuffizienz des Pankreas, und schliesslich zum Diabetes geführt hat.

Die Erkrankung der Nebenniere und die Zyste in der Epiphyse sind wohl kaum in direkten Zusammenhang mit Basedow und Diabetes zu bringen. Wir haben es also mit einem Individuum zu tun, das infolge seiner konstitutionellen Minderwertigkeit Erkrankungen der endokrinen Drüsen akquirierte, und zwar der Epiphyse, des chromaffinen Systems, der Thyreoidea und des Pankreas; es handelt sich somit um eine echte pluriglanduläre Erkrankung.

Zusammenfassung.

Die Beobachtung einer grösseren Zahl von Fällen von Status lymphaticus ergab, dass jedes einzelne Symptom isoliert nicht charakteristisch und obligatorisch ist, dass auf das Ueberwiegen der Spannweite, auf den Blutdruck gar kein Gewicht gelegt werden kann, dass dagegen die grossen Zungengrundfollikel, das Verhalten der Epiglottis von grosser Wichtigkeit sind. Im Blute war oft Lymphozytose, manchmal, und besonders bei Genitalhypoplasie Eosinophilie und Basophilie nachweisbar.

Schliesslich wird ein Fall von pluriglandulärer Erkrankung kombiniert mit Status lymphaticus und hypoplasticus genauer besprochen.

Literatur.

1) Bartel, Status thymico-lymphaticus u. hypoplasticus. Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 23. S. 14. 1912. Deutike. — Morbidität und Mortalität. Ebenda. 1911. — 2) Biedl, Innere Sekretion. 1913. 2. Auflage. Urban-Schwarzenberg. — 3) Eppinger in Lewandowskys Handbuch der Neurologie. 1913. — 4) Eppinger und Hess, Vagotonie. Berlin 1910. Hirschwald. — 5) Falta, Erkrankung der Blutdrüsen. 1913. Springer. — 6) Forschbach und Severin, Arch. f. exp. Pharm. u. Pathol. 1914. Bd. 75. S. 168. — 7) Hedinger, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 1907. Bd. 1. — 8) Huhl, Arch. f. klin. Med. 1914. Bd. 113. S. 455. — 9) Kahler, Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. 1913. Bd. 1. S. 1. — 10) A. Paltauf, Wiener klin. Wochenschr. 1889. Nr. 2. S. 46 und 1890. Nr. 3. S. 9. — 11) H. Pribram, Prager med. Wochenschr. 1914. Nr. 39. — 12) Schridde, Münchener med. Wochenschr. Nr. 48. — 13) Stiller, Asthenischer Symptomenkomplx. Enke. Stuttgart 1907. — 14) Störk und Horak, Zur Klinik des Lymphatismus. 1914. Urban u. Schwarzenberg. — 15) Wiesel, Virchows Arch. 1907. Bd. 176. Zeitschr. f. Heilk. 1903. Bd. 24. Lubarsch und Ostertag 1912. — 16) Zellweger, Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionslehre. 1913. Bd. 1. S. 75 u. 193.

Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

IX.

Aus d. I. deutsch. med. Klinik in Prag (Vorstand: Prof. Dr. Rud. Schmidt).

Einige Versuchsresultate zum Verständnisse physikalisch-chemischer Vorgänge im Blute unter normalen und pathologischen Verhältnissen und ihr diagnostischer Wert.

Von

Dr. **Gottfried Holler,**

Assistent der Klinik.

Während die Morphologie des Blutes, wenigstens soweit sie für diagnostische Zwecke in Betracht kommt, schon vollkommen ausgebaut ist, herrscht über physikalisch-chemische Vorgänge im Blute, namentlich in pathologischen Zuständen noch vielfach Unklarheit. Die Arbeiten namhafter Forscher auf diesem Gebiete, ich erwähne von älteren Forschern, vor allem Hamburger mit seinem Werke über „osmotischen Druck und Ionenlehre", in welchem auch die osmotischen Verhältnisse im Blute einer eingehenden Besprechung unterworfen werden, weiter die grundlegenden Arbeiten von Bleibtreu, Eykman, Gryns, Pfeiffer, Koeppe, v. Limbeck, Hedin, Hugo de Vries, Biernacki, Overton, Willerding, Klikowitz, Steward, Roth, Lehmann, van Lier, van der Schroeff, Oker-Blom, Zuntz, Bottazi, Hammerschmidt, Vaquez, Alex. Schmidt, Leon Frederic, Mathieu, Urbain, Setschenow, Loewy, Manassein, Spiro und Pemsel, Rollet, Abderhalden, Maragliano, Castellino, Berstein, Becker, Scharffenrot, Laker, Ducan, Malassez, Chanel, Landois, Mosso, Viola, Urcelay, Ubbels, Ehrlich, Baumgarten, Jaquet, Gaule, Tamman, Bousquet usw. . . . sie alle versuchen die physikalisch-chemischen Gesetze von Boyle-Mariotte, Gay Lussac, Avogadro, van t'Hoff, Arrhenius, de Vries, Hamburger, Hittorf, Kohlrausch, Ostwald, Mitscherlich, Pfeffer, Pringsheim, de Coppet usw. auch in den Verhältnissen, die im Blute herrschen, wiederzufinden. Die Ergebnisse dieser Forscher, die ich in meiner Arbeit wiederholt zu erwähnen Gelegenheit haben werde, wurden für spätere Forscher richtschnurgebend. Von den vielen Arbeiten, die namentlich zuerst von Franzosen, später auch von Deutschen und Italienern in der medizinischen Literatur erschienen sind, befassen sich die meisten mit der Bestimmung der sogenannten Resistenz roter Blutkörperchen gegen hypisotonische Salz-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

lösungen. Ich sage ausdrücklich sogenannte Resistenz, da nach meiner Meinung dieser Ausdruck durchaus nicht befriedigen kann. Betrachten wir in Kürze die bestehenden Verhältnisse.

Nach der herrschenden Ansicht müssen wir uns vorstellen, dass die Blutzelle aus einem festen Gerüst (Protoplasma) besteht, zwischen welchem die interzellulare Flüssigkeit (Paraplasma) verteilt ist. Das Protoplasma hat am Wasseranziehungsvermögen keinen Anteil. Nur die intrazellulare Flüssigkeit, mit anderen Worten der intraglobuläre Inhalt des Blutkörperchens, repräsentiert die osmotische Kraft desselben. Es ist also nur die intrazellulare Flüssigkeit, welche Quellung der Zelle durch hypisotonische und Schrumpfung durch hyperisotonische Lösungen herbeiführt. Unter Resistenz schlechthin können wir eigentlich nur den Widerstand verstehen, den dieses protoplasmatische Gerüst (zugleich die Begrenzung des Blutkörperchens) einer Quellung des Inhaltes entgegenzusetzen vermag. Sicher schwebte auch dieser Gedanke den meisten Forschern vor. Nach der Art der Anstellung der sogenannten Resistenzversuche spielt aber gerade der Widerstand dieser protoplasmatischen Begrenzung gegen ein Quellen des Inhaltes eine nur untergeordnete Rolle und kommen weit mehr andere Verhältnisse in Betracht. Wir müssen das, was wir heute Resistenz roter Blutkörperchen gegenüber Salzlösungen nennen, als eine komplexe Grösse auffassen (wie Hamburger sich auszudrücken pflegt). Wir müssen so ausser der Resistenz des Protoplasmas den osmotischen Druck der intraglobulären Flüssigkeit, wie das prozentuale Volumen derselben im Verhältnisse zur Gesamtblutkörperchenmasse in Rechnung ziehen. Die überwiegende Bedeutung dieser beiden letzten Faktoren vermögen wir nicht so leicht auszuschliessen, vor allem nicht, wenn wir die Versuche in einer für den Kliniker handlichen und nicht zu sehr zeitraubenden Methode anstellen.

Es ist hier, glaube ich, am Platze, Einiges über die Methoden, die bisher zu Resistenzbestimmungen angewandt wurden, anzugeben:

Malassez und Chanel bestimmten durch einfaches Zählen, wieviel von den Blutkörperchen in einer Blutaufschwemmung mit verdünnter Salzlösung zu Grunde gegangen sind.

Landois untersucht unter Zufügung verdünnter Salzlösung ebenfalls unter dem Mikroskop.

Erst Hamburger und kurz nach ihm von Limbeck bereiten sich systematisch Salzlösungen in abnehmender Konzentration, fügen zu einer derartigen Serie von Salzlösungen tropfenweise Blut, lassen längere Zeit stehen, oder zentrifugieren ab und notieren nach dem Absetzen die Konzentration derjenigen Kochsalzlösung, in der zum ersten Male Hämolyse aufgetreten ist, erkenntlich an der Rotfärbung der sonst klaren Flüssigkeit über dem roten Bodensatz. Von Limbeck bezeichnete diese obere Grenze im Versuch als Minimumresistenz. Er meint damit, dass hier die am wenigsten resistenten Blutscheiben gezwungen sind, ihren Farb-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

stoff abzugeben. Analog hat dann Mosso diese Reihe fortgeführt und hat die Konzentration derjenigen Lösung, in der die resistentesten Blutkörperchen ihren Farbstoff eben noch behalten, Maximumresistenz genannt. Mosso begnügt sich dabei mit dem makroskopischen Nachweise eines roten Bodensatzes.

Von diesen erwähnten Versuchsanordnungen ist von späteren Forschern wohl fast durchwegs die handliche Blutkörperchenmethode Hamburgers angewendet worden; auch ich wählte dieselbe, nur findet man bei mir einige Modifikationen, die die Anstellung des Versuches einerseits dem Kliniker leicht verwendbar machen sollen, andererseits uns aber auch eine bessere Vorstellung von dem geben sollen, was bei einem derartigen Versuche in vitro vor sich geht. Dabei schwebte mir gleichzeitig der Gedanke vor, Vorgänge im lebenden Organismus nachzuahmen, für die Blutkörperchen zumindest ähnliche Bedingungen zu schaffen, wie sie im Kreislauf herrschen, kurz möglichst wenig von den im lebenden Organismus herrschenden Verhältnissen abzuweichen. Ausschlaggebend für mich wurden die Angaben, die wir in der Literatur über Versuche mit einerseits kohlensäurearmen, andererseits kohlensäurereichen Blutkörperchen finden. Es erscheint mir notwendig, gestützt auf ältere anerkannte Versuche, einige theoretische Erörterungen einzuschalten.

Man war zuerst der Meinung, vor allem Gryns und Overton glaubten diese Meinung durch ihre Versuche bestätigen zu können, dass Alkalisalze, dem Blute beigemischt, in die roten Blutkörperchen nicht eindringen. Hedin dagegen schliesst aus seinen eigenen Versuchen, dass fixe Alkalisalze doch in geringer Menge in die Blutscheiben eindringen, dass sie aber hauptsächlich im Plasma bleiben. Oker-Blom erklärte auf Grund von Leitfähigkeitbestimmungen, dass KCl, $MgSO_4$, K_2SO_4 im Serum aufgelöst und dem Blute hinzugefügt, in unbedeutendem Masse in die Blutkörperchen eindringen, während Ammoniumchlorid und Amoniumsulfat das in viel höherem Masse tun. In der Tat zur Annahme einer Permeabilität scheinen schliesslich die Versuche Koeppes, Willerdings und Hamburgers zu berechtigen. Diese Versuche sprechen dafür, dass die Blutkörperchen nicht für Salze als solche durchgängig sind, sondern lediglich für Ionen, und zwar, soweit Alkalisalze in Betracht kommen, für deren Anionen. Damit im Einklang steht der Nachweis Gürbers, dass die Blutkörperchen dem Kalium und dem Natrium der Alkalisalze nicht den Durchgang gestatten, und die Erfahrung, dass die Blutkörperchen mehr Kaliumsalze, das Serum mehr Natriumsalze enthält. Weitere Versuche von Hamburger, die durch Gürber, v. Limbeck u. a. Bestätigung fanden, zeigten, dass in die Blutkörperchen Cl' eindringt und Phosphorsäure und Kohlensäure in das Serum hinübergehen, wenn man Kohlensäure durch das Blut leitet. So ist also nach Hamburger, Willerding, Koeppe u. a. die äussere Hülle der roten Blut-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

körperchen nicht allein für Wasser, sondern auch für die in diesem aufgelösten Salze zum Teil durchgängig, genau genommen nur für die Anionen gewisser Salze, unter denen sie auch das NaCl nennen. Der Hamburgersche Kohlensäureversuch mit Blut liess sich noch überzeugender mit Blutkörperchen ausführen, die in dem Blutkörpercheninhalt annähernd isotonischen Salz- und Zuckerlösungen aufgeschwemmt waren. Mit diesem Eintreten von Cl' in die Blutkörperchen unter dem Einflusse von Kohlensäure stehen die Resultate von sogenannten Resistenzversuchen vollständig im Einklange. Wieder sind es die Arbeiten Koeppes, Hamburgers und Willerdings, die ich durch nachstehend beschriebenen Versuch bestätigen konnte.

Ich bereitete mir eine 5proz. Blutaufschwemmung in 0,9proz. NaCl-Lösung, halbierte nach längerem Schütteln diese Aufschwemmung, leitete durch die eine Hälfte durch längere Zeit CO_2 hindurch, während ich die andere Hälfte ruhig an der Luft stehen liess, oder besser mit Sauerstoff in derselben Weise vorbehandelte. Wenn wir nun mit zwei derartig vorbehandelten Blutaufschwemmungen parallel laufende Resistenzversuche anstellen, so finden wir den ersten Hämoglobinaustritt bei den CO_2reichen Blutkörperchen in einer höher konzentrierten Kochsalzlösung als bei den durch die O-Vorbehandlung CO_2arm gemachten Blutkörperchen. Gleichzeitig nimmt unter dem Einflusse der CO_2 der Cl-Gehalt der Aufschwemmungsflüssigkeit deutlich ab und wird dieselbe alkalisch. v. Limbeck, der zum ersten Male den Farbstoffaustritt unter dem Einfluss von CO_2 in der erwähnten Richtung verändert fand, verdanken wir noch die Entdeckung einer weiteren wichtigen Tatsache: nämlich, dass bei Einwirkung von CO_2 auf das Blut auch Wasser aus dem Serum in die Blutkörperchen eindringt.

Aufbauend auf diese feststehenden Resultate können wir mit Willerding und Koeppe folgende Erklärung für unseren Versuch geben. Wenn ich derartige kohlensäurereiche Blutkörperchen in Kochsalzlösung bringe, so ist der Partialdruck der CO_3"-Ionen im Blutkörpercheninhalt gegenüber dem der umgebenden NaCl-Lösung ein hoher; umgekehrt ist in der NaCl-Lösung der Partialdruck der Cl'-Ionen gegenüber dem im Blutkörpercheninhalte ein hoher. Diese verschiedenen Partialdrucke streben einem Ausgleich entgegen, der durch einen Austausch zwischen den CO_3"-Ionen im Blutkörpercheninhalte einerseits und den Cl'-Ionen in der Aufschwemmungsflüssigkeit andererseits zustande kommen kann, da ja die äussere Hülle der Blutkörperchen für Cl'- und CO"-Ionen durchgängig ist. Es wird also für die Cl'-Ionen die Tendenz bestehen, in den Blutkörpercheninhalt einzudringen, während an ihrer Stelle CO_3"-Ionen in die umgebende Flüssigkeit austreten. Ein Austausch muss jedoch in osmotischen Verhältnissen erfolgen, das heisst, für ein zweiwertiges CO_3"-Ion müssen zwei einwertige Cl'-Ionen in den Blutkörpercheninhalt eintreten. Da nun ein einwertiges Ion für den osmotischen Druck dasselbe be-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

deutet wie ein mehrwertiges Ion oder ein Molekül, so muss, da doppelt so viel Cl'-Ionen in die Blutscheiben eintreten, als CO_3"-Ionen austreten, der osmotische Druck im Blutkörpercheninhalt gegenüber dem der umgebenden Flüssigkeit steigen.

Bringt man nun ein derartiges Blutkörperchen in eine hypisotonische Salzlösung, so wird es infolge der höheren osmotischen Kraft seines Inhaltes begieriger Wasser aus der Aufschwemmungsflüsssigkeit anziehen, rascher quellen und auch in einer höher konzentrierten Salzlösung seinen Farbstoff abgeben müssen, als ein mit Kohlensäure nicht vorbehandeltes Blutkörperchen.

Versuchen wir nun weiter eine Erklärung zu geben für das Alkalischwerden der Aufschwemmungsflüssigkeit unter dem Einflusse der Kohlensäure. Auch diese ist auf Grund der Ionentheorie möglich. Fragen wir uns da zunächst: was ist Alkaleszenz? Nach der physikalisch-chemischen Auffassung haben wir unter Alkaleszenz die Konzentration der Hydroxylionen zu verstehen. Es reagiert z. B. eine KOH-Lösung deshalb alkalisch, weil darin freie OH'-Ionen vorkommen, und je höher deren Konzentration, um so stärker auch die Alkaleszenz. Verwerten wir das nun in unserem Versuche.

Das Alkali findet sich im Blutkörpercheninhalt zum Teil als diffusibles, zum Teil als nicht diffusibles Alkali. Den nicht diffusiblen Teil stellen die Verbindungen mit organischen Stoffen. Leitet man Kohlensäure durch Blut (oder wie in unserem Falle durch eine Blutaufschwemmung), so geht die grössere Menge dieser Kohlensäure in die Blutkörperchen, und es entsteht im Blutkörpercheninhalt aus den Albuminaten eine gewisse Menge K_2CO_3. Durch die Wirkung der CO_2 werden hier Verbindungen von K mit Eiweiss gelöst, und es bildet sich das diffusible K_2CO_3. Da K_2CO_3 dissoziierbar ist, entstehen weiter im Blutkörpercheninhalt freie CO_3"-Ionen. Nun ist der Partialdruck dieser CO_3"-Ionen in den Blutkörperchen ein hoher gegenüber dem Partialdruck der CO_3"-Ionen in der Kochsalzlösung, wo er gleich Null ist. Die infolgedessen austretenden CO_3"-Ionen werden beim Uebergang in die NaCl-Lösung zum Teil hydrolysiert, d. h. das CO_3"-Ion bildet mit dem H'-Ion des Wassers das einwertige Ion HCO_3', und das Ion OH wird frei. Durch den Gehalt an freien Hydroxylionen wird die alkalische Reaktion der Aufschwemmungsflüssigkeit bedingt.

Analog diesen Versuchen hat dann Hamburger noch weitere Versuche ausgeführt, die die Durchlässigkeit der Blutkörperchen für verschiedene Säureanionen beweisen sollen. Zunächst beweist er dies für das SO_4"- und NO_3'-Ion, aus späteren Versuchen gemeinsam mit van Lier kommt er zu der Ansicht, dass die Blutkörperchen für die elektronegativen Säureionen von Brom- und Jodwasserstoffsäure, Salizylsäure, Oxalsäure, Phosphorsäure, Arsensäure, Borsäure durchlässig sind. Gleichzeitig stellte sich heraus, dass das Eintreten dieser Säureanionen reichlicher vor sich geht, wenn die Blutkörperchen CO_2-gesättigt sind.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ich bringe hier die Resultate zweier Versuche Hamburgers mit Salzsäure und Schwefelsäre. Zusatz von 0,005 proz. HCl oder 0,01 proz. H_2SO_4 zum Blut übt danach folgenden Einfluss aus:

1. Die mit Säure behandelten Blutkörperchen brauchen zum Festhalten ihres Farbstoffes eine stärkere NaCl-Lösung als normale rote Blutkörperchen.
2. Dass infolge der Einwirkung von verdünnter Schwefelsäure auf Blut der Gehalt des Serums an festen Stoffen steigt.
3. Dass durch die Einwirkung von Schwefelsäure der Chlorgehalt des Serums abnimmt.
4. Dass das Volumen der roten Blutkörperchen unter dem Einfluss der Säure zunimmt.

Diese durch Säuren hervorgerufenen Erscheinungen im Blute erwiesen sich als reversibel. Zusatz von Alkali (z. B. 0,0622 proz. KOH) zum Blute ruft entgegengesetzte Erscheinungen hervor:

1. Die Blutkörperchen zeigen nach Einwirkung von KOH in einer schwächeren NaCl-Lösung Farbstoffaustritt.
2. Nach Einwirkung von Alkali auf Blut nimmt der Gehalt des Serums an festen Bestandteilen ab.
3. Durch die Einwirkung von Alkali wird der Gehalt des Serums an Cl vermehrt.
4. Das Volumen der roten Blutkörperchen wird durch die Einwirkung von Alkali vermindert.

Hamburger ging dann noch weiter und zeigte durch Vergleichung des natürlich arteriellen und venösen Blutes, dass der Einfluss der Kohlensäure auf die Verteilung der Blutbestandteile auch im Kreislauf zu beobachten ist, und dass ebenso der Einfluss von Alkali und Säure auch für das Leben gilt. Bedenkt man nun, dass alle diese Versuche nur eine vielleicht etwas grobe Nachahmung dessen sein sollen, was im Stoffwechsel vor sich geht, so wird man Hamburger Recht geben, der daraus auf eine Funktion der Blutkörperchen im Stoffwechsel schliesst. Er meint:

„Diese Durchlässigkeit der Blutkörperchen für die verschiedenartigsten Säureionen unter dem Einflusse von CO_2 und die Vermehrung der durchgelassenen Menge bei Steigerung des CO_2-Gehalts weist den Blutkörperchen eine bis jetzt unbekannte Funktion im Stoffwechsel an. Denn dadurch werden Stoffwechselprodukte, welche mit Na und K (vielleicht auch mit anderen Metallen) Salze bilden, unter dem Einfluss von CO_2 aus den Gewebsflüssigkeiten in die Blutkörperchen eindringen können, um, sobald das Blut in den Lungen dem Einfluss von Sauerstoff ausgesetzt wird, in das Plasma hinüber zu wandern und den Nieren zur Ausscheidung angeboten zu werden. In dieser Weise denke ich mir z. B.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

den Kreislauf des in den Geweben gebildeten und mit dem Harn ausgeschiedenen SO_4."

Dieser Gedanke leitete auch mich bei Anstellung meiner Versuche, deren Technik folgende war:

In vorher peinlichst salzrein gemachte Glasröhrchen von ungefähr 1 cm Lichtung und 6 cm Länge wurden NaCl-Lösungen in absteigender Konzentration eingefüllt in der Weise, dass in das erste Röhrchen 1 ccm einer 0,9 prozentigen, in das folgende die gleiche Menge einer 0,6 proz., dann einer 0,54 proz., einer 0,52 proz., 0,50 proz. usw. NaCl-Lösung kam. Es wurden jedesmal zwei solche Reihen frisch aus einer 1 proz. Kochsalzlösung durch Verdünnen mit destilliertem Wasser bereitet und in eigens dazu gefertigten Stellagen aufgestellt. In der ersten Reihe (ich nenne sie R_1) wurden in jedes Röhrchen noch 0,2 ccm einer 5 proz. Blutaufschwemmung (in 0,9 proz. NaCl-Lösung) dazugegeben.

In der zweiten Reihe (ich nenne sie R_2), die also in der gleichen Weise mit Salzlösungen gefüllt war wie R_1, kamen ebenfalls 0,2 ccm einer Blutkörperchenaufschwemmung dazu, die aus der 5 proz. Blutaufschwemmung, von der in R_1 nachgefüllt wurde, in der Weise hergestellt war, dass nach dreimaligem Waschen wieder auf das frühere Volumen der Blutaufschwemmung aufgefüllt wurde. Das Waschen und Auffüllen erfolgt mit 0,9 proz. Kochsalzlösung. Das Waschen ist ein wohlbekannter Vorgang, er besteht im Zentrifugieren, Absaugen der überstehenden Flüssigkeit und Wiederaufschwemmen.

Sind beide Reihen in der eben beschriebenen Weise gefüllt und jedes Röhrchen gut durchgebeutelt, die Aufschwemmung in jedem Röhrchen hierdurch gleichmässig verteilt, so lasse ich sie bei Zimmertemperatur so lange stehen, bis die Blutkörperchen sich als roter Satz am Boden der Röhrchen angesammelt haben und die darüber stehende Flüssigkeit vollkommen klar erscheint. Die Ablesung eines derartigen Resistenzversuches kann unmittelbar nach dem Absetzen erfolgen, kann aber ohne die Gefahr eines Fehlresultats ebenso gut bis 24 Stunden und mehr hinausgeschoben werden. Das Resultat ermittle ich in der Weise, dass ich die Röhrchen am besten gegen ein Blatt weisses Papier halte und von den höchst konzentrierten Lösungen nach abwärts schreitend beobachte, in welchem Röhrchen die über dem roten Bodensatz stehende, im übrigen vollkommen klare Flüssigkeit zum ersten Mal rötlich gefärbt ist. Die Konzentration dieses Röhrchens notiere ich, sie gibt mir nach v. Limbeck die Minimumresistenz an (s. o.). Ich muss hier noch folgendes hinzufügen: wenn ich z. B. die erste Hämolyse in 0,48 proz. Kochsalzlösung gefunden habe, so notiere ich 0,48 nur dann, wenn die Rotfärbung ganz schwach, eben wahrnehmbar ist; ist diese Rotfärbung aber intensiver, das vorhergehende konzentriertere Röhrchen trotzdem noch vollkommen ungefärbt, so notiere ich nicht 0,48, sondern 0,49 als Minimumresistenz. Durch diese Art der Ablesung ist das Verfahren vereinfacht, und die.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Resultate befriedigen für praktisch-diagnostische Zwecke vollständig. Die Maximumresistenz wird (etwas abweichend von Mosso) in dem Röhrchen angenommen, in dem makroskopisch kein Satz mehr sichtbar ist. Mosso hat sie, wie schon erwähnt, dort angenommen, wo die letzten Blutkörperchen eben noch ihren Farbstoff behalten. Ich habe mich überzeugen können, dass in dem Röhrchen, in dem makroskopisch zum ersten Mal kein roter Satz mehr sichtbar ist, mikroskopisch immer noch vereinzelt gut gefärbte Erythrozyten zu finden sind, die dann wohl als die von Mosso am resistentesten bezeichneten aufzufassen sind.

Das gilt selbstverständlich für beide Versuchsreihen, für R_1 und R_2, in gleicher Weise. Versuchsfehler entstehen leicht durch ungenügendes Aufschütteln und dadurch bedingtes ungleichmässiges Verteilen der Blutkörperchen in den Lösungen. Geringe Temperaturschwankungen spielen, wie auch aus der Literatur ersichtlich, keine Rolle, deshalb lasse ich bei Zimmertemperatur absetzen.

Unter solchen Versuchsbedingungen findet man unter normalen Verhältnissen die Minimumresistenz in der Reihe der ungewaschenen roten Blutkörperchen (MiR_1) schwankend von den Röhrchen 0,48—0,44, die Maximumresistenz in derselben Reihe (MaR_1) um 0,20. Die letztere liegt innerhalb weiterer Grenzen, schwankt wohl auch etwas unter dem Einfluss einer sehr geringen oder sehr hohen Blutkörperchenzahl, doch kommen hierbei wesentlich wohl nur sehr ausgesprochene Polyglobulien und Oligozytämien in Betracht.

In der Reihe der gewaschenen roten Blutkörperchen ist die Minimumresistenz (MiR_2) gegen MiR_1 häufig um 1—2 Röhrchen meiner Versuchsanordnung im Sinne einer Resistenzverminderung verschoben, manchmal dieser gleich, manchmal auch um 1 Röhrchen in entgegengesetzter Richtung im Sinne einer Resistenzerhöhung verschoben. Die Maximumresistenz in dieser Reihe (MaR_2) steht fast durchweg um 2—4 Röhrchen im Sinne einer Resistenzerhöhung verschoben.

Zur Erklärung dieser verschiedenen Resultate in beiden Reihen muss ich wieder theoretische Erwägungen einschalten und erinnere vor allem an den CO_2-Versuch, sowie überhaupt an die Ergebnisse der Säure- und Alkaliversuche Hamburgers. Willerding und Koeppe schon gaben auf der Ionentheorie fussend eine Erklärung für die Erhöhung des osmotischen Druckes im Blutkörpercheninhalt, die von ihnen nach Aufschwemmen von Blut in physiologischer NaCl-Lösung gefunden worden war. Mit dem Folgenden schliesse ich mich den Ausführungen dieser beiden Forscher an. Auch die für meine Versuche aus dem Ohrläppchen der Patienten entnommenen Blutkörperchen sind etwas kohlensäurehaltig, enthalten neben freien CO_3-Ionen auch noch andere austauschfähige mehrwertige Ionen. Was geschieht nun, wenn ich solches Blut in 0,9 proz. NaCl-Lösung bringe? Auch hier wird Cl' in die Blutkörperchen eindringen, während Karbonat, eventuell auch andere Ionen, dieselben verlässt. Auch

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

hier findet ein Austausch in isotonischen Verhältnissen statt. Es enthält die Blutscheibe freie CO_3'', deren Partialdruck gegenüber dem der umgebenden Aufschwemmungsflüssigkeit ein hoher ist. Bei der Tendenz dieser CO_3'', sich gleichmässig über Blutkörperchen und Umgebung zu verteilen, wird eine gewisse Menge versuchen, die Blutkörperchen zu verlassen; es muss aber eine äquivalente Menge gleichnamiger, also negativer Ionen an ihre Stelle treten; nun enthält die umgebende NaCl-Lösung freie Cl'-Ionen und zwar mehr als der Blutkörpercheninhalt, wenn wir, wie in unserem Falle, in 0,9 proz. NaCl-Lösung aufgeschwemmt haben. Darum wird auch für die Cl'-Ionen der NaCl-Lösung teilweise die Tendenz bestehen, in die Blutkörperchen einzudringen. Wie ich es schon früher beim Kohlensäureversuch beschrieben habe, wird also auch hier ein Austausch, nur in etwas beschränkterem Masse, erfolgen. Dieser Austausch wird aber, wie wohl leicht verständlich, ein umso gründlicherer sein, je häufiger ich die Blutkörperchen mit frischer 0,9 proz. NaCl-Lösung in Berührung bringe, was der Fall ist, wenn ich mit 0,9 proz. NaCl-Lösung wiederholt wasche.

Den Vorgang des Waschens muss ich hier noch etwas besprechen. Die Blutkörperchenaufschwemmung wird 5 Minuten lang zentrifugiert, wobei alle Blutkörperchen sich zu Boden gesetzt haben müssen, was man daran erkennt, dass die überstehende Flüssigkeit vollständig klar ist. Ist letztere dabei gelblich gefärbt, so handelt es sich um Gallenfarbstoff, wenn rötlich, um Hämoglobin. In letzterem Falle müssen wir diesen Befund im Resistenzversuch berücksichtigen, da, falls nicht im Körper des Patienten das Hämoglobin frei geworden ist, es sich um einen Austritt des Hämoglobins durch das Aufschwemmen in der 0,9 proz. NaCl-Lösung handelt. Dadurch sind aber gerade die am wenigsten resistenten Blutkörperchen bereits entfernt. Nach Absaugen der über dem roten Satze stehenden Flüssigkeit wird unter tüchtigem Umschütteln wieder auf das gleiche Volumen mit 0,9 proz. NaCl-Lösung aufgefüllt, den Blutkörperchen genügend Zeit zum Austausch gelassen, und wieder zentrifugiert. Dieser Vorgang des Zentrifugierens und Wiederaufschwemmens wird dreimal in gleicher Weise wiederholt.

Wenn durch das Waschen tatsächlich mehrwertige Ionen noch weiter aus den Blutkörperchen austreten und durch mehr einwertige Ionen ersetzt werden, so muss dadurch die osmotische Kraft des Inhaltes dieser Blutkörperchen wachsen. Bringt man nun ein derartiges Blutkörperchen in eine hypisotonische NaCl-Lösung, so wird es vermöge der höheren osmotischen Kraft seines Inhaltes begieriger Wasser anziehen, stärker quellen und wird im Resistenzversuch seinen Farbstoff schon in einem Röhrchen mit höher konzentrierter Salzlösung abgeben müssen, als es in der Versuchsreihe mit ungewaschenen roten Blutkörperchen der Fall ist. Ich bringe ein dementsprechendes Beispiel:

In einem Versuche betrug die $MiR_1 = 0{,}46$, die $MiR_2 = 0{,}48$. Sie sehen hier die Verschiebung der MiR_2 gegen die MiR_1 im Sinne einer

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Resistenzverringerung, wie sie unseren theoretischen Erörterungen entspricht. Solange dieselbe nicht mehr als höchstens zwei Röhrchen unserer Versuchsanordnung umfasst, müssen wir, da wir einen derartigen Befund im Blute von sich vollständig gesund fühlenden Individuen immer finden können, physiologische Verhältnisse annehmen. Ich werde später Fälle bringen, wo diese Verschiebung, wahrscheinlich beruhend auf einer chemischen Eigenart dieser Blutkörperchen, viel höhere Grade erreicht.

Ausser dieser Aenderung des chemisch-physikalischen Zustandes des Blutkörpercheninhaltes besteht aber noch ein Unterschied der Verhältnisse in der Reihe der gewaschenen und der der ungewaschenen Blutkörperchen. Es befinden sich in R_1 in der Aufschwemmungsflüssigkeit neben NaCl auch die Bestandteile des Plasmas. Es besteht das physikalisch-chemische Gesetz, dass, wenn zwei Elektrolyten oder ein Elektrolyt und ein Nichtelektrolyt in derselben Lösung sind, sich dieselben gegenseitig in bezug auf ihre elektrolytische Dissoziation hemmen. Je stärker aber die Dissoziation, umso höher der osmotische Druck. Daher muss die osmotische Kraft in der Aufschwemmungsflüssigkeit der R_1 eine geringere sein als in der Aufschwemmungsflüssigkeit der R_2, wo die Substanzen des Plasmas durch das Waschen entfernt worden sind und sich tatsächlich nur ein Elektrolyt, das NaCl, in Lösung befindet. Es treten also in der R_2 zwei Vorgänge mit entgegengesetzt gerichteten Vorzeichen in Kraft: die höhere osmotische Kraft im Blutkörpercheninhalte auf der einen Seite, die höhere osmotische Kraft in der Aufschwemmungsflüssigkeit auf der anderen Seite. Welche von beiden Grössen überwiegt, entscheidet in jedem Falle der Versuch.

Ich bringe wieder einige Beispiele:

In einem		Falle	betrug:	MiR_1	$= 0{,}48$,	MiR_2	$= 0{,}52$
„	„	2.	„	„	„	$= 0{,}44$,	„	$= 0{,}44$
„	„	3.	„	„	„	$= 0{,}46$,	„	$= 0{,}44$.

Sie sehen hier drei Möglichkeiten, die das Ebengesagte illustrieren. Die drei zitierten Fälle stammen von Versuchen an ein und demselben Individuum zu verschiedenen Tageszeiten. Mir hat es den Eindruck gemacht, dass eine Verschiebung der MiR_2 im Sinne einer Resistenzverringerung, wie sie unser erstes Beispiel zeigt, am ausgesprochensten zur Zeit bester Verdauung und unmittelbar nach dieser gefunden wird, während sie im nüchternen Zustande häufig fehlt, was wieder mit Hamburger für eine Funktion der Blutkörperchen im Stoffwechsel spricht. Ein konstantes Fehlen dieser Art der Verschiebung (im Sinne einer Resistenzverringerung) bei wiederholter Untersuchung zu verschiedenen Tageszeiten spricht dann umgekehrt für eine schlechte Funktion derartiger Blutkörperchen. Ich werde später solche Beispiele bringen. Sie werden daraus entnehmen können, welchen Wert die von mir angewandte Methode, die Resistenzversuche mit gewaschenen und ungewaschenen Blutkörperchen vorzunehmen,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

hat; sie sehen aber auch, wie wenig, von diesem Gesichtspunkte betrachtet, der Ausdruck Resistenzversuche passt.

In dieser Weise schwankt die MiR_2 von 0,52 bis 0,42.

Ich hebe nochmals hervor, dass diese Verschiebung der MiR_2 gegen MiR_1 bei ein und demselben Individuum, zu verschiedenen Tageszeiten untersucht, nicht immer die gleiche ist. Zeitweise erfolgt sie im Sinne einer Resistenzverminderung, zeitweise im Sinne einer Resistenzerhöhung, manchmal fehlt sie ganz. Im Falle einer Resistenzerhöhung müsste dann, wie schon erwähnt, die Vermehrung des osmotischen Druckes in den Aufschwemmungsflüssigkeiten der Reihe R_2 die Vermehrung desselben in den Blutscheiben überwiegen. Je mehr diffusible mehrwertige Ionen die Blutkörperchen enthalten, desto mehr werden durch das Waschen mit einwertigen Ionen vertauscht werden können, desto mehr wird der osmotische Druck im Blutkörpercheninhalt steigen und desto früher werden die ersten Blutkörperchen in der Reihe R_2 ihren Farbstoff abgeben müssen. Jedes gesunde Blutkörperchen kann im Kreislaufe bald mehr ein-, bald mehr zweiwertige Ionen enthalten, wie es die Stoffwechselvorgänge gerade bedingen. In dieser Weise scheinen mir diese Vorgänge, wie wir sie jetzt in vitro beobachtet haben, mit physiologischen Zuständen im Organismus im Einklang zu stehen.

Die Bestimmung der Maximumresistenz ist für unsere Versuche weniger wichtig, weil hier noch weitere Faktoren hinzukommen, die ihren Stand bestimmen. Hierdurch wird die Beobachtung erschwert, trotzdem erscheint aber eine kurze Betrachtung vielleicht ganz lehrreich.

Zunächst sind hier gerade nur mehr die allerresistentesten Blutkörperchen enthalten, während alle übrigen, die sich z. B. in dem Röhrchen, das uns die Minimumresistenz angibt, noch unverletzt vorfinden, hier zerstört sind und ihren Inhalt, mithin auch ihre osmotische Kraft in die Aufschwemmungsflüssigkeit abgegeben haben. Die Abnahme der Konzentration der Salzlösungen in den einzelnen Röhrchen wird dadurch etwas abgeschwächt und dies umso mehr, je mehr Blutkörperchen in dem betreffenden Röhrchen bereits zugrunde gegangen sind und je höher die osmotische Kraft im Inhalte dieser zugrunde gegangenen Blutkörperchen war. Da nun in der Reihe der gewaschenen Blutkörperchen, wie aus früher Gesagtem bekannt ist, mehr mehrwertige Ionen im Blutkörpercheninhalt infolge des Waschens durch je mehr einwertige Ionen ersetzt sind als in der Reihe der ungewaschenen Blutkörperchen, werden in der Reihe R_2 die Blutkörperchen nach ihrer Zerstörung mehr Ionen in die Aufschwemmungsflüssigkeit abgeben und so den osmotischen Druck hier mehr steigern können als die zerstörten Blutkörperchen in der Reihe R_1. Daraus geht hervor, dass die nach dem Waschen fast immer zu beobachtende Verschiebung der MaR_2 im Sinne einer Vermehrung keine wirkliche Resistenzerhöhung dieser Blutkörperchen zu bedeuten hat. Es wäre auch nicht verständlich, warum für diese Blutkörperchen an der Maximum-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

resistenz-Grenze andere physikalisch-chemische Gesetze gelten sollten als für Blutkörperchen an der Minimumresistenz-Grenze. Wir nehmen wohl besser an, dass für erstere dieselben Verhältnisse bestehen, wie wir sie für letztere in den Bereich unserer Betrachtungen gezogen haben, nur dass diese Verhältnisse (die Vermehrung des osmotischen Drucks im Blutkörpercheninhalt und die Vermehrung des osmotischen Drucks in der Aufschwemmungsflüssigkeit durch das Waschen) hier durch weitere Veränderungen in den Aufschwemmungsflüssigkeiten der einzelnen Röhrchen verwischt sind. Die Verschiebung der MaR_2 gegenüber der MaR_1 wäre hiermit zum Teil ein Ausdruck für die Menge der mehrwertigen Ionen, die beim Waschen durch einwertige ersetzt worden sind. Dieser Zunahme der osmotischen Kraft in der Aufschwemmungsflüssigkeit dadurch, dass Blutkörpercheninhalt ihr beigemengt wird, wirkt wieder die höhere osmotische Kraft im Inhalt der noch unzerstörten gewaschenen Blutkörperchen entgegen. Es ist nun möglich, dass zwischen diesen Grössen manchmal ein Verhältnis zustande kommt, das eine Verschiebung der MaR_2 gegen die MaR_1 im Sinne einer Resistenzerhöhung aufhebt, ja wir finden sogar manchmal, allerdings selten, eine Verschiebung der MaR_2 in entgegengesetzter Richtung im Sinne einer Resistenzverringerung. Zur Erläuterung des Gesagten bringe ich einige Beispiele.

In einem		Falle		betrug:	$MaR_1 = 0{,}22$,		$MaR_2 = 0{,}14$
„	„	2.	„	„	„	$= 0{,}22$,	„	$= 0{,}10$
„	„	3.	„	„	„	$= 0{,}22$,	„	$= 0$
„	„	4.	„	„	„	$= 0{,}24$,	„	$= 0{,}24$
„	„	5.	„	„	„	$= 0{,}24$,	„	$= 0{,}26$.

Fall 1, 2 und 3 sind Resultate von Versuchen an demselben gesunden Mann zu verschiedenen Tageszeiten. Wieder scheinen hier die Versuchsresultate physiologischen Vorgängen im Organismus zu entsprechen. Der 4. Fall stammt von einem jugendlichen Diabetes insipidus, der 5. von einem Tetanus im schwersten Krampfstadium. Ich muss zu diesem 5. Falle erwähnen, dass ich eine derartige Verschiebung der MaR_2 im Sinne einer Resistenzverminderung bei vollständig gesunden Individuen bisher noch nicht beobachten konnte, dass mir aber derzeit hierüber noch zu wenig Erfahrung zusteht, um sagen zu können: hier liegt ein pathologischer Befund vor. Ich werde später bei den Anämien nochmals auf diesen Punkt zu sprechen kommen.

Als Grenzen für MaR_2 möchte ich vorderhand die von mir bisher gefundenen Werte von 0,26 abwärts einsetzen.

Meine Versuchsanordnung weicht von den bisher gebräuchlichen darin ab, dass ich die Grenzen der Hämolyse nicht in einer Reihe allein bestimme (die bisherigen Versuche, die mir aus der Literatur bekannt sind, beschränken sich auf die Anwendung entweder nur gewaschener oder nur ungewaschener roter Blutkörperchen), sondern, dass ich aus

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

dem Vergleich zwischen beiden Reihen, einerseits mit gewaschenen, anderseits mit ungewaschenen Blutkörperchen, Schlüsse ziehe. Was ich damit gewonnen habe, glaube ich durch meine bisherigen Ausführungen genügend präzisiert zu haben. Damit aber haben sich meine Versuche über den Rahmen gewöhnlicher Resistenzprüfungen erhoben und ich wäre sehr geneigt, dafür den Namen „Funktionsprüfungs-Versuche roter Blutkörperchen" einzuführen. Wir bleiben so der alten Hamburgerschen Idee treu, der aus seinen, den meinen gleichwertigen Versuchen auf eine Funktion der Blutkörperchen im Stoffwechsel schliesst. Anhangsweise sei hier noch erwähnt, dass nach Hamburgers Versuchen im Verein mit van der Schroeff an weissen Blutkörperchen diese denselben chemisch-physikalischen Gesetzen unterliegen wie die roten Blutkörperchen.

Ich glaube so, an einem schon oben angeführten Gedanken festgehalten zu haben, nämlich: eine Methode zu schaffen, die

1. uns über chemisch-physikalische Verhältnisse im Blute Aufschluss gibt,
2. die Vorgänge nachzuahmen bestrebt ist, wie sie im lebenden Organismus bestehen,
3. ob ihrer leichten Ausführbarkeit für klinisch-diagnostische Zwecke in Betracht kommt.

Der erste, der Resistenzbestimungen im Blute Kranker vornahm, war Johann Duncan. Wir finden im Sitzungsbericht der Wiener Akademie der Wissenschaften vom 11. April 1867 eine Beobachtung dieses Autors, wonach chlorotische Blutkörperchen ihren Farbstoff schon in höher konzentrierten Salzlösungen verlieren, als Blutkörperchen gesunder Menschen. Ueber ein Jahrzehnt später findet Chanel bei derselben Erkrankung ebenfalls eine Abnahme der Resistenz, die nach ihm bei Eisentherapie wieder verschwindet. Später finden wir in der Literatur noch vielfach Versuche bei Chlorose, die fast durchweg eine mehr oder minder ausgesprochene Resistenzverringerung bestätigen.

Bei Zyanose finden v. Limbeck und etwas später Vaquez als die ersten Resistenzverringerung.

Bei Ikterus stammen die ersten Versuche von Chanel, v. Limbeck, Maragliano und Viola. Darnach besteht eine Resistenzvermehrung, die v. Limbeck damit erklärt, dass die gallensauren Salze die Blutkörperchen von schwacher Resistenz zerstören. Diese Resistenzvermehrung bei Ikterus wurde später noch oft bestätigt, doch wurde neben der Erklärung v. Limbecks noch eine andere gegeben, wonach Gallenbestandteile im Serum imstande seien, den osmotischen Austausch zwischen roten Blutkörperchen und umgebender Flüssigkeit zu erschweren. Dadurch stellten sich, da auch dieser wie jeder Hämolyse osmotische Verhältnisse zugrunde liegen (Baumgarten, Nolf), Verschiedenheiten beim Ablauf der Hämolyse ein.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Zu erwähnen sind ferner Befunde, die bei Krankheiten erhoben wurden, die mit Anämie verlaufen. Ich stelle die wichtigsten Befunde hierüber, ohne Nennung der Autoren kurz zusammen: bei Blutverlusten Abnahme; bei Karzinomen teils Abnahme, teils Zunahme; bei Anaemia saturnina Zunahme; bei paroxysmaler Hämoglobinurie Abnahme.

Bei Fieber bestätigen die Autoren die zuerst von Maragliano gefundene Resistenzverringerung. Auch bei Malaria und Tuberkulose wurde im Fieberzustand die Resistenzverringerung gefunden. Bei Tuberkulose bestehen im übrigen abweichende Befunde.

Von grösstem Interesse sind die Arbeiten Widals über hämolytischen Ikterus. Dieser Forscher findet in Fällen von nicht hereditärem hämolytischen Ikterus mit Anämie eine Resistenzverringerung. Dieser Befund wurde nach ihm noch wiederholt von namhaften Autoren bestätigt.

Bei Anaemia perniciosa liegen wieder sehr abweichende Befunde vor, bald Resistenzverringerung, bald Vermehrung, bald normale Resistenz.

Wohl schon bei allen Krankheitszuständen liegen heute in der Literatur Resistenzbefunde vor; ich habe nur das Wichtigste herausgegriffen und erübrigt es mir, nur noch einige Literaturangaben über Befunde in physiologischen Zuständen des Organismus anzuschliessen: da kommt es mir vor allem vor, dass in der Literatur zu wenig auf die von mir beobachteten physiologischen Schwankungen der Resistenz geachtet wurde. Wir können z. B. unmöglich festsetzen, MiR_1 beträgt normal z. B. 0,44 oder MiR_1 beträgt normal 0,48, wie wir es in manchen Arbeiten finden, da weniger Eingeweihte, denen diese ziemlich weiten physiologischen Schwankungen der Resistenz nicht bekannt sind, daraus vielfach auf eine Resistenzverringerung resp. -erhöhung dort schliessen, wo in Wirklichkeit normale Resistenzwerte gefunden wurden. Ich glaube, ich kann nicht scharf genug darauf hinweisen, weil gerade das einer der Hauptgründe ist, weshalb wir vielfach abweichende Angaben bei denselben Krankheitszuständen finden.

Von Chanel existieren Angaben, wonach dieser Forscher bei jugendlichen Individuen geringere Resistenzwerte fand, als bei alten Leuten. Italienische Forscher fanden einen Unterschied im Geschlecht im Sinne einer Verringerung der Resistenz bei der Frau. Wiederholt wurde eine Abnahme der Resistenz in der Schwangerschaft, namentlich in den letzten Monaten, von anderen wieder zur Zeit nach der Entbindung einsetzend, angegeben. Maragliano erwähnt Abnahme während der Menstruation. Nach Vicarelli nimmt die Resistenzverminderung, die bereits nach der Entbindung beobachtet wird, während der Laktation zu.

Im Hungerzustande liegen wieder verschiedene Befunde vor, doch schliesst sich die Mehrheit einer Resistenzverringerung an. Vielfach wird die Verschiedenheit der Befunde hier wie in Fällen von Ikterus damit gedeutet, dass wenig resistente Blutkörperchen im Kreislauf bald zugrunde gehen, während die resistenteren erhalten bleiben, und man so

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

dort, wo man früher eine verringerte Resistenz konstatiert hat, kurze Zeit später eine Erhöhung finden kann.

Nachdem ich so kurz nur das Wichtigste aus der Literatur gestreift habe, will ich von meinen vielen Versuchen eine grössere Zahl von Befunden in einer Tabelle geordnet einschalten, um an der Hand dieser Tabelle verschiedene von der Norm abweichende Resultate anschliessend zu besprechen.

(In der Tabelle bedeutet 0(S+), dass in dem Röhrchen mit destilliertem Wasser noch ein wenig roter Satz ist, dementsprechend 0(S++), dass ein stärkerer Satz vorhanden war und 0(S+++), dass dieser Satz sehr stark war. Fi. = Färbeindex.)

Nr.	Geschlecht, Alter, Diagnose	Erythroz.	Fi.	$MiR_1 - MaR_1$	$MiR_2 - MaR_2$	
1	Gesunder Mann, 27 J.	5 512 000	—	0,45 — 0.22	0,44 — 0(S+)	1 Std. nach dem Essen.
		6 288 000	1,09	0,46 — 0,22	0,46 — 0,10	Nüchtern.
2	Gesunder Mann, 25 J.	5 168 000	—	0,45 — 0.22	0,47 — 0,14	1 Std. nach dem Essen.
		6 072 000	0,97	0,46 — 0,22	0,45 — 0(S+)	Nüchtern.
3	Gesunder Mann, 21 J.	5 340 000	1,05	0,44 — 0,20	0,47 — 0,20	Fast nüchtern.
		—	—	0,43 — 0,22	0,45 — 0,12	Nüchtern.
		—	—	0,44 — 0,24	0,46 — 0	2 Std. nach dem Essen.
4	Mann, 23 J., Ischias: nach Moorbädern	—	—	0,52 — 0,28	0,49 — 0,26	Nüchtern.
		—	—	0,51 — 0,24	0,49 — 0,20	Vor dem Mittagessen.
		—	—	0,50 — 0,26	0,52 — 0,20	2 Std. n. dem Mittagessen.
		—	—	0,47 — 0,22	0,50 — 0,16	5 Std. n. dem Mittagessen.
5	Gesunde Frau, 20 J.	5 164 000	1	0,44 — 0,22	0,47 — 0,18	1 Std. nach dem Essen.
6	Mädchen, 19 J., Obstipation	4 564 000	1,15	0,45 — 0,20	0,47 — 0,16	Tag vorher Fieber.
7	Frau, 26 J., Neuropathie	5 468 000	1	0,49 — 0,24	0,49 — 0,18	Nüchtern
8	Mann, 62 J., Gynäkomastie	4 372 000	1,15	0,46 — 0.22	0,48 — 0,12	
9	Mann, 42 J., Ulkusbeschwerden	6 288 000	0,98	0.47 — 0,16	0.50 — 0(S+)	
10	Mann, 39 J., Ulcus duodeni	4 752 000	1	0,46 — 0,18	0.47 — 0(S+)	Okkulte Darmblutung.
11	Mann, 38 J., Neurosis ventriculi mit Hypersekretion	6 652 000	0,90	0,46 — 0,18	0,48 — 0	
12	Mädchen, 27 J., Vagotonie	4 692 000	1,02	0,47 — 0,16	0.48 — 0(S+)	
13	Frau, 52 J., Intumescentia hepat.	4 772 000	0,82	0,49 — 0.28	0.50 — 0,14	Nach dem Essen.
14	Frau, 54 J., Intuemscentia hepat. et lienis	4 388 000	1,22	0,46 — 0,20	0,50 — 0,16	
15	Mann, 15 J., Hypoplast	5 232 000	0.97	0,40 — 0,28	0,42 — 0,26	
16	Mann, 37 J., Multiple Sklerose, Aortenvitium	6 264 000	1,04	0,46 — 0,26	0,46 — 0,26	Nüchtern.
17	Mann, 40 J., Mediast.-Tumor, Wassermann +++	5 465 000	0,92	0,46 — 0,20	0,46 — 0,18	Nüchtern.
18	Mann, 18 J., Purpura rheum.	5 636 000	0,97	0,47 — 0,28	0,46 — 0,28	1 Std. nach dem Essen.
		5 924 000	0,83	0,43 — 0,24	0,46 — 0,18	12 Tage später gebessert.
19	Mädchen, 15 J., Chorea minor	5 540 000	0,86	0,48 — 0,28	0,52 — 0,32	Eosinophilie.
20	Mann, 21 J., Chlor-Baryumvergiftung	7 800 000	0,85	0,50 — 0,22	0,52 — 0(S+)	Im Krampfstadium.
21	Mädchen, 22 J., $CuSO_4$-Vergift.	4 360 000	1,14	0,44 — 0,24	0,46 — 0,18	10 Tage später geheilt.
22	Mann, 17 J., nach 10stündigem Marsch, ausgehungert	10 728 000	0,49	0,44 — 0,20	0,46 — 0	Angeblich Vergiftung mit Chlor-Baryum.
23	Frau, 32 J., Karbolsäurevergift.	4 980 000	1,13	0,45 — 0,28	0,47 — 0,22	Sehr schlecht.
		4 992 000	1,08	0,43 — 0,24	0,42-0(S+++)	4 Tage später gebessert.
24	Frau, 22 J., H_2SO_4-Vergiftung	5 484 000	1.01	0,44 — 0,22	0,48 — 0(S+)	Sehr schlecht.
25	Mädchen, 15 J., Oesophagusdivertikel, Stenose, Hypoplast	8 964 000	0,78	0,47 — 0,24	0,45 — 0,10	Geringe Schluckbeschwerd.
		8 388 000	0.83	0,52 — 0,20	0,52 — 0,20	Stenose komplett, 3 Tage gehungert.
26	Mann, 15 J., Diabetes juvenil.	6 160 000	1	0,53 — 0,28	0,45 — 0,10	
27	Mann, 50 J., Diabetes insipidus, Hypophysentumor	5 356 000	0,94	0,48 — 0,24	0,44 — 0,24	

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nr.	Geschlecht, Alter, Diagnose	Erythroz.	Fi.	$MiR_1 - MaR_1$	$MiR_2 - MaR_2$	
28	Mann, 20 J., Diabetes insipidus	6 876 000	0,92	0,49 — 0,24	0,53 — 0,20	
29	Frau, 27 J., Morbus Basedow	6 244 000	0,85	0,43 — 0,24	0,45 — 0,20	Schwere Erscheinungen.
		4 820 000	0,78	0,43 — 0,24	0,42 — 0,10	Schwere Erscheinungen.
		3 164 000	0,87	0,43 — 0,22	0,38 — 0	Besserung.
30	Frau, 35 J., Tetanie, n. Strumaoperation	5 432 000	0,98	0,50 — 0,30	0,52 — 0,18	
		5 004 000	1,34	0,48 — 0(S++)	0,52-0(S+++)	N. längerer Calc. lact.-Ther.
		6 180 000	0,84	0,48 — 0,30	0,53 — 0,24	Ohne Therapie; Rückfall.
31	Mädchen, 26 J., Tetanie, Hypoplast	6 240 000	0,84	0,48 — 0,28	0,46 — 0,20	
		5 656 000	0,83	0,46 — 0,24	0,46 — 0,24	Vegetarische Kost.
		5 800 000	1,16	0,46 — 0,22	0,48 — 0,12	Calc. lact.-Therapie.
		6 036 000	0,74	0,44 — 0,16	0,46 — 0,12	Calc. lact.-Therapie.
		5 716 000	1,07	0,46 — 0,16	0,50 — 0(S+)	Calc. lact.-Therapie.
32	Mädchen, 15 J., Tbc. pulm. fibrosa, Hypoplast	6 124 000	0,86	0,49 — 0,26	0,49 — 0,26	1 Std. nach dem Essen.
33	Mädchen, 14 J., Apicitis chron. fibrosa, Hypoplast	6 436 000	0,72	0,41 — 0,20	0,41 — 0,14	1 Std. nach dem Essen.
34	Mädchen, 18 J., Apicitis chron. fibrosa, Hypoplast	5 481 000	1	0,44 — 0,26	0,42 — 0,24	1 Std. nach dem Essen.
35	Mann, 24 J., Apicitis chron. fibrosa, Trichterbrust	6 572 000	0,94	0,43 — 0,24	0,44 — 0(S+)	
36	Mädchen, 19 J., Tbc. pulm. chron., Hypoplast	5 468 000	0,73	0,48 — 0,26	0,49 — 0,26	
37	Mädchen, 26 J., Tbc. pulm.	—	—	0,47 — 0,20	0,47 — 0,20	
38	Frau, 29 J., Tbc. pulm. et laryn.	—	—	0,45 — 0,30	0,45 — 0,12	
39	Mädchen, 15 J., Tbc. pulm.	—	—	0,51 — 0,28	0,51 — 0,24	Fieber.
40	Mädchen, 19 J., Apicitis incip.	5 396 000	1	0,45 — 0,28	0,47 — 0,22	
41	Frau, 35 J., Tbc. pulm et intest., Amyloidose	5 424 000	0,84	0,47 — 0,20	0,53 — 0(S+)	Hochgrad. Marasmus; ante exit.
42	Mann, 50 J., Tbc. pulm. et intest.	6 136 000	0,65	0,45 — 0,22	0,47 — 0,14	
43	Mädchen, 24 J., Apicitis fibrosa? gut entwickelt	5 660 000	0,94	0,39 — 0,20	0,42 — 0,08	
44	Mann, 25 J., Konglomerat- und Solitärtuberkel im Hirn	6 280 000	0,92	0,45 — 0,18	0,45 — 0(S++)	Nüchtern.
45	Mann, 22 J., Apicitis fibrosa, gut entwickelt	6 348 000	1	0,47 — 0,26	0,49 — 0,10	
46	Frau, 32 J., Tbc. pulm. chron.	5 656 000	0,84	0,49 — 0,20	0,53 — 0	
47	Mädchen, 24 J., Apicitis chron. fibrosa	5 608 000	1	0,45 — 0,18	0,47 — 0,10	
48	Mann, 21 J., Tbc. pulm. chron.	5 836 000	1,07	0,47 — 0,18	0,49 — 0	
49	Mädchen, 16 J., Aktinomykose	3 500 000	0,75	0,53 — 0,24	0,53 — 0,20	Hohes Fieber.
		4 332 000	0,64	0,49 — 0,24	0,50 — 0,20	Besserung.
50	Mann, 30 J., Tetanus	6 428 000	0,91	0,53 — 0,24	0,47 — 0,26	Im Krampfstad. (Waschwasser rot) ante exit. Fieber.
51	Mann, 24 J., Typhus abdom.	4 280 000	1,17	0,41 — 0,18	0,45 — 0(S++)	Fieber.
52	Mann, 37 J., Pneumonie	4 296 000	1,07	0,38 — 0,18	0,52 — 0,16	Fieber.
53	Mann, Tbc. pulm. fibrosa, Pericarditis fibrosa et exsud.	5 340 000	0,95	0,47 — 0,18	0,48 — 0,08	Fieber.
54	Frau, 42 J., Ca. ventriculi c. metastas.	4 512 000	0,98	0,49 — 0,32	0,49 — 0,30	
55	Mann, Ca. ventriculi	6 492 000	1,01	0,49 — 0,22	0,51 — 0,16	
		5 324 000	1,13	0,48 — 0,22	0,51 — 0,12	Nach längerem kräftigem Diathermieren.
56	Mann, 57 J., Ca. ventriculi incip. Tbc. pulm.	4 492 000	1,06	0,38 — 0,20	0,39 — (0S+)	
57	Frau, 46 J., Ca. vesic. fel., Ikt.	2 118 000	1	0,47 — 0,22	0,48 — 0(S++)	
58	Mann, 42 J., Ca. vesic. fel., Ikt.	4 996 000	1,21	0,44 — 0,22	0,44 — 0,16	
59	Frau, 64 J., Ca. ventriculi c. metastas. in hepat., Ikterus	3 812 000	0,96	0,43 — 0,14	0,41-0S(+++)	
60	Frau, 58 J., Ca. ventriculi c. metastas. in hepat., Ikterus	3 584 000	0,83	0,38 — 0,14	0,34 — 0	
		2 616 000	0,96	0,52 — 0,14	0,50 — 0,14	3 Wochen später ante exit.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nr.	Geschlecht, Alter, Diagnose	Erythroz.	Fi.	$MiR_1 - MaR_1$	$MiR_2 - MaR_2$	
1	Mann, 37 J., Ca. ventriculi	5 144 000	0,57	0,51 — 0,26	0,49 — 0,10	
2	Mann, 34 J., Ca. ventriculi, Acanthosis nitr.	6 140 000	0,86	0,48 — 0,24	0,49 — 0,24	Fast nüchtern.
3	Mann, 18 J., Icterus catarrh.,	6 512 000	0,92	0,29 — 0,12	0,27 — 0(S++)	Starker Ikterus.
	Orth. Albuminurie, Hypoplast	5 964 000	—	0,47 — 0,08	0,45 — 0(S++)	Nur mehr Spur Ikterus.
4	Frau, 70 J., Cholelithiasis	5 508 000	0,89	0,45 — 0,28	0,47 — 0,22	Leichter Ikterus.
		—	—	0,43 — 0,24	0,43 — 0,24	Starker Ikterus.
		5 392 000	1	0,44 — 0,26	0,48 — 0,26	Rückgang des Ikterus nach Abgang eines Steines.
		4 900 000	1,02	0,50 — 0,26	0,52 — 0,24	Ikterus verschwunden.
5	Mann, 23 J., Icterus catarrh.	5 868 000	0,95	0,40 — 0	0,38 — 0(S++)	Sehr hartnäckiger Ikterus,
6	Frau, 21 J., Icterus catarrh.	4 484 000	1,11	0,39 — 0,22	0,43 — 0,10	gravid.
		4 636 000	1,02	0,39 — 0,22	0,43 — 0,10	
	Mann, 26 J.. Icterus catarrh.	6 672 000	0,84	0,44 — 0,20	0,44 — 0,0	
	Mann, 43 J., Cirrhosis hepat. (Laennec), Cholangitis	3 692 000	1,30	0,46 — 0,18	0,44 — 0,10	
	Mann, 25 J., Icterus catarrh.	6 904 000	0,87	0,43 — 0,14	0,43 — 0(S++)	
		4 396 000	1,06	0,49 — 0,16	0,43-0(S+++)	
	Mann, 27 J., gesund	6 040 000	1,03	0,51 — 0,18	0,49 — 0(S+)	Vor 1 Jahre hartnäckigen Icterus catarrh. überstanden; nüchtern.
	Mann, 23 J., Icterus catarrh.	5 028 000	1,19	0,37 — 0(S+)	0,35-0(S+++)	
	Mädchen, 19 J., Phosphorvergiftung	7 540 000	0,93	0,44 — 0,26	0,46 — 0,08	Beginnender Ikt. ante exit.
	Mann, 21 J., posthämorrhagische Anämie	3 470 000	0,53	0,48 — 0,28	0,51 — 0,18	
		5 700 000	0,48	0,53 — 0,20	0,54 — 0,18	40 Tage später.
	Frau, 51 J., Anämie, Vitium	3 848 000	0,78	0,44 — 0,14	0,46 — 0,20	8 Tage hindurch kräftig
		3 980 000	0,71	0,50 — 0,16	0,50 - 0,10	diathermiert.
	Frau, 37 J., posthämorrhagische Anämie.	3 706 000	0,66	0,45 — 0,24	0,41 — 0	
		4 992 000	0,77	0,47 — 0,18	0,48 — 0,10	2 Monate später nach Arsen-Eisentherapie.
	Mädchen, 17 J., Chlorose	5 996 000	0,47	0,48 — 0,18	0,49 — 0,18	
		4 988 000	0,80	0,49 — 0,16	0,50 — 0,10	3 wöchentl. Eisentherapie.
		5 212 000	0,87	0,48 — 0,16	0,50 — 0,08	5 wöchentl. Eisentherapie, Besserung.
	Mädchen, 18 J., Chlorose	4 940 000	0,58	0,48 — 0,14	0,51 — 0	
		4 672 000	0,65	0,53 — 0,18	0,54 — 0,10	Diathermier. durch 1 Woche
		4 884 000	0,59	0,54 — 0,18	0,54 — 0,14	2 wöchentl. Arsen-Eisentherapie, keine Besserung
	Frau, 37 J., posthämorrhagische Anämie, Tabes incipiens	3 828 000	0,45	0,46 — 0,18	0,54 — 0,28	
	Frau, 24 J., Idiotin, Catarrh. ventr., Hypersekretion	7 628 000	0,66	0,40 — 0,22	0,46 — 0,10	
	Frau, 26 J., posthämorrhagische Anämie	3 472 000	0,81	0,46 — 0,22	0,46 — 0,18	
	Mann, 22 J., Icterus haemolyt.	6 800 000	0,91	0,48 — 0,14	0,52 — 0	Fühlt sich zur Zeit d. Untersuch. gesund; nüchtern.
	Mann, 23 J., Icterus haemolyt., post Malariam	6 612 000	1,06	0,47 — 0,26	0,47 — 0,20	Zur Zeit der Untersuchung gesund; nüchtern.
	Mann, 23 J., Anaemia perniciosa	1 536 000	1,29	0,44 — 0,24	0,48 — 0,28	Fieber.
		986 000	1,25	0,40 — 0,24	0,54 — 0,28	8 Tage spät. höher fiebernd.
		762 000	1,33	0,40 — 0,24	0,57 — 0,30	12 Tage später wieder hohes Fieber.
	Knabe, 13 J., Hypoplast, Bluter	5 452 000	0,77	0,51 — 0,18	0,52 — 0	Bruder von Nr. 83 und 85, fühlt sich gesund.
	Mann, 25 J., Bluter	6 176 000	1,17	0,40 — 0,22	0,43 — 0	Bruder von Nr. 83 und 84, fühlt sich gesund.
	Frau, 50 J., Icterus haemolyt.	3 100 000	1,20	0,46 — 0,24	0,60 — 0,32	
	Frau, 38 J., Icterus haemolyt., Cholelithiasis	4 100 000	1	0,50 — 0,34	0,60 — 0,36	

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nr.	Geschlecht, Alter, Diagnose	Erythroz.	Fi.	$MiR_1 - MaR_1$	$MiR_2 - MaR_2$	
88	Frau, 72 J., Cholelithiasis	5 500 000	1,12	0,40 — 0,16	0,38 — 0(S++)	Starker Ikterus.
		4 364 000	1,09	0,42 — 0,16	0,42 — 0(S+)	Stein abgegangen, nur g ringer Ikterus.
		3 820 000	1,08	0,54 — 0,30	0,55 — 0,26	Ikt. seit 1 Tag verschwun
89	Mann, 30 J., septisch-hämolyt. Anämie, Tbc. pulm. cavernosa	3 592 000	0,82	0,36 — 0,12	0,36 — 0	Fast nüchtern.
		—	—	0,35 — 0,12	0,33 — 0	Nüchtern.
		—	—	0,46 — 0,22	0,46 — 0,20	Fiebernd n. d. Mittagesse
90	Mann, 28 J., gesund	—	—	0,45 — 0,16	0,47 — 0(S+)	Nicht nüchtern.
91	Mädchen, 17 J., Hypoplast	5 670 000	0,96	0,42 — 0,14	0,42 — 0,10	Fast nüchtern.
		—	—	0,41 — 0,14	0,38 — 0,12	Nüchtern.
		—	—	0,43 — 0,14	0,43 — 0,08	Nach dem Essen.
92	Knabe, 15 J., Hypoplast	3 346 000	1	0,43 — 0,14	0,40 — 0,14	Nüchtern.
		—	—	0,43 — 0,14	0,41 — 0,14	Nüchtern.
		—	—	0,44 — 0,16	0,45 — 0,14	Nach dem Essen.
93	Mann, 27 J., Lues hereditaria, Hypoplast	6 127 000	0,99	0,41 — 0,12	0,41 — 0,12	Nüchtern.
		—	—	0,41 — 0,12	0,41 — 0,10	Nüchtern.
		—	—	0,41 — 0,10	0,41 — 0,12	Fast nüchtern.
		—	—	0,42 — 0,10	0,42 — 0,08	Nach dem Essen.
94	Mann, 38 J., Mitralvitium, hochgradige Zyanose	5 423 000	1	0,50 — 0,26	0,53 — 0,20	Fast nüchtern.
		—	—	0,51 — 0,26	0,55 — 0,18	Nach dem Essen.
95	Mann, 41 J., Pulmonalembolie, höchstgradige Zyanose	6 100 000	1	0,54 — 0,28	0,54 — 0,24	Fast nüchtern.
96	Mann, 37 J., Aortenvitium kompensiert	5 411 000	1,02	0,46 — 0,22	0,48 — 0,16	
97	Frau, 52 J., Mitralvitium, hochgradige Oedeme	4 692 000	0,94	0,48 — 0,24	0,48 — 0,22	Nüchtern.
		—	—	0,48 — 0,24	0,48 — 0,22	Nach dem Essen.
98	Frau, 28 J., Nephritis parench. chron.; starke Oedeme; Oligurie	4 900 000	0,92	0,48 — 0,20	0,47 — 0,20	Nach dem Essen.
99	Frau, 50 J., Zystennieren, Arteriosklerose, Gallensteine	3 692 000	1,21	0,44 — 0,18	0,49 — 0,20	Nach dem Essen.
100	Mann, 67 J., myeloide Leukämie	6 516 000	0,82	0,54 — 0,26	0,54 — 0,30	Nüchtern.
		5 308 000	1,05	0,50 — 0,20	0,54 — 0	Nüchtern, 3 Wochen spät
		4 984 000	1,04	0,48 — 0,18	0,52 — 0	Durch 10 Tage Arse therapie, fast nüchter
101	Mann, 45 J., myeloide Leukämie	3 176 000	0,93	0,52 — 0,18	0,54 — 0,18	Nüchtern.
102	Frau, 38 J., Lymphogranulomatose.	4 940 000	0,91	0,46 — 0,16	0,47 — 0,10	

Bei Durchsicht dieser Tabellen fällt vor allem auf, dass ein Unterschied in den Resultaten im Geschlecht nicht existiert; was das Alter anbelangt, möchte ich im Gegensatz zu Chanel eher höhere Resistenzwerte bei jugendlichen Individuen annehmen als im Alter.

Sehr interssant wäre nun die Frage zu beantworten: Was sind hypoplastische Blutkörperchen? Schon Zanier (1895) und Ubbel (1901) hatten allerdings beim Rinde nachgewiesen, dass die Blutkörperchen des Fötus höhere Resistenzwerte zeigen, als die des Muttertieres. Nach diesen Autoren zeigt sich der Unterschied vor allem in der Maximumresistenz. Ubbel machte weiter darauf aufmerksam, dass, wenn man Blutkörperchen des Muttertieres einerseits und Blutkörperchen des Fötus andererseits in hyperisotonische Salzlösungen bringt, die Blutkörperchen des Fötus stärker schrumpfen, als die des Muttertieres. Aus diesen Befunden schliesst Hamburger, dass eine geringere Schrumpfung auf ein kleineres Volumen an intraglobularer Flüssigkeit hinweist, dass ausser den Blut-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

körperchen, welche fötales und mütterliches Blut gemein haben (den gegenüber Salzlösungen weniger resistenten), im fötalen Blute noch andere Blutkörperchen vorkommen, die vermöge ihres geringen Gehaltes an intraglobularer Flüssigkeit (grossen Gehaltes an Stroma + Hämoglobin) eine äusserst schwache Salzlösung zu ertragen imstande sind. Auch aus Trockenrückstandsbestimmungen Hamburgers ergab sich ein hoher Gehalt fötaler Blutkörperchen an Stroma und Hämoglobin. Was geschieht nun wieder, wenn wir derartige Blutkörperchen, deren prozentualer Gehalt an festem Gerüst (Protoplasma) ein grosser ist, während der Gehalt an intrazellulärer Flüssigkeit, welche ja die osmotische Kraft des Blutkörperchens bedeutet, ein geringer ist, in hypisotonische Salzlösungen bringen. Sie werden weniger begierig Wasser anziehen, weniger stark quellen, daher im Resistenversuch auch in Röhrchen mit niedriger konzentrierter Salzlösung ihren Farbstoff abgeben, als normale rote Blutkörperchen mit höherer osmotischer Kraft ihres Inhaltes. Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet, sind also gerade die resistenteren Blutkörperchen, da sie nach den bisherigen Ausführungen auch für den Stoffwechsel als minderwertig zu betrachten sind, als hypoplastisch zu bezeichnen. Ich verweise nun auf die Befunde in meinen Tabellen von den Fällen: 15, 18, 19, 27, 32, 33, 34, 37, 91, 92 und 93.

Die Funktionsprüfungsbefunde dieser Fälle stehen mit den Befunden von Zanier, Ubbel und Hamburger an fötalen Blutkörperchen auffallend im Einklange. Greifen wir z. B. Fall 93 in der Tabelle heraus. Es handelt sich hier um ein Individuum, das auch sonst auffallend viel Degenerationszeichen aufweist, die für einen hier bestehenden Status hypoplasticus sprechen. Ein Funktionsprüfungsversuch mit Blut, das diesem Patienten nüchtern entnommen wurde, ergibt ein Resultat, das darauf schliessen lässt, dass hier ein Austausch zwischen zweiwertigen Ionen des Blutkörpercheninhaltes und einwertigen Ionen der Aufschwemmungsflüssigkeit durch das Waschen gar nicht oder wenn, so nur in ganz unbedeutendem Masse stattgefunden hat.

$$MiR_1 = MiR_2 = 0{,}41 \text{ desgleichen } MaR_1 = MaR_2 = 0{,}12.$$

Auch drei weitere von diesem Falle erhobene Funktionsprüfungsbefunde zeigen ein entsprechendes Resultat. Selbst nach dem Essen, wo die Verschiebungen im Sinne einer Funktion der Blutkörperchen am ausgesprochensten sein sollten, ist eine derartige Verschiebung nur an der MaR_2-Grenze andeutungsweise vorhanden.

Auch in den anderen Fällen, auf die ich eben aufmerksam gemacht habe, sehen wir entsprechende Resultate. In allen diesen Fällen ist es nach dem Waschen, da scheinbar kein oder nur ein geringer Austausch zwischen zweiwertigen Ionen des Blutkörpercheninhaltes und einwertigen Chlorionen stattgefunden hat, zu keinem Ueberwiegen des osmotischen Druckes des Blutkörpercheninhaltes über die Vergrösserung des osmoti-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

schen Druckes in der Aufschwemmungsflüssigkeit der Reihe R_2 gegenüber der Reihe R_1 gekommen; im Gegenteil wir sehen z. B. in Fall 91 $MiR_1 = 0{,}41$, $MiR_2 = 0{,}38$. Die MiR_2 ist also im Sinne einer Resistenzerhöhung bedeutend verschoben, was nach unseren früheren Ausführungen nur dadurch zustande kommt, dass durch das Waschen der osmotische Druck im Blutkörpercheninhalte nur unwesentlich zugenommen hat und die Erhöhung des osmotischen Druckes in den Aufschwemmungsflüssigkeiten der Reihe R_2 gegenüber den entsprechenden Aufschwemmungsflüssigkeiten der Reihe R_1 nicht erreicht hat.

Ich möchte von nun an die Verschiebung von MiR_2 gegen MiR_1 im Sinne einer Resistenzverringerung als Minimumfunktionsbreite (MiFb), dementsprechend die Verschiebung von MaR_2 gegen MaR_1 im Sinne einer Resistenzerhöhung als Maximumfunktionsbreite (MaFb) bezeichnen.

Es ist nun nicht zu übersehen, das schlecht funktionierende (unreife) Blutkörperchen in fötalem Blute und im Blute von unentwickelten hypoplastischen Individuen zu finden sind. Vielleicht ist diese Funktionsschwäche der Blutkörperchen bei Hypoplasten eine Teilerscheinung der auch sonst bei solchen Individuen darniederliegenden Stoffwechselvorgänge, die dann ihrerseits wieder die ungenügende Entwicklung bedingen.

Nach dieser Betrachtung hypoplastischer Blutkörperchen verweise ich in meiner Tabelle auf Befunde bei Zyanose. Hier hat schon v. Limbeck darauf aufmerksam gemacht, dass infolge hohen Kohlensäuregehaltes der Blutkörperchen die Resistenz derselben erniedrigt ist. Dementsprechend ist auch der Befund in meinen Fällen 94 und 95. Die Funktionsbreiten sind trotz dieser Resistenzverringerung erhalten geblieben. Es macht den Eindruck, als ob die CO_3'' leichter diffusibel seien, daher schon bei einmaligem Aufschwemmen von Blut austreten, während ausserdem noch schwerer diffusible Ionen im Blutkörpercheninhalte vorhanden sind, die erst durch wiederholtes Aufschwemmen in 0,9 proz. Kochsalzlösung austreten.

Die Abnahme der Resistenz in Fieberzuständen wird von Hamburger mit der Abnahme des Alkaligehaltes des Blutes erkärt. Wir wissen, dass Kalilauge dem Serum in entsprechender Konzentration zugesetzt, die Resistenz der Blutkörperchen gegen hypisotonische Salzlösungen erhöht. Dass unter einem solchen Alkalimangel auch die Funktionsbreite (wie aus meinen Fällen 39, 49, 50 ersichtlich) zeitweise etwas leiden kann, scheint erklärlich, doch gehört dies durchaus nicht zur Regel; im Gegenteil in Fällen von akuten Infektionskrankheiten mit hohem Fieber, wie Typhus und Pneumonie (51 und 52 der Tabelle) sehen wir eine Resistenzerhöhung gleichzeitig mit weiten Funktionsbreiten. Besonders auffallend erweitert sind die Funktionsbreiten bei dem Falle von Pneumonie. Hier ist wohl vielleicht daran zu denken, dass viel NaCl zur Bildung des Exsudates in den Lungen verbraucht wurde. Das NaCl bildet andererseits den wichtigsten Bestandteil der Elektrolyten des

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Blutserums. Durch Dissoziation von NaCl werden einwertige Cl'-Ionen frei, deren Wirkungen auf den osmotischen Druck des Blutkörperchen-inhalts uns bekannt ist. Bei einer Verringerung des NaCl in den Körpersäften und damit auch im Blute fällt der grösste Teil der einwertigen Ionen weg und überwiegen prozentual die mehrwertigen Ionen. Hiermit liesse sich der Befund in unserem Falle 51 erklären. Es besteht zwischen der Hamburgerschen Deutung der Resistenzverminderung bei Fieber und der Deutung meines Befundes kein Widerspruch, wie es auf den ersten Blick erscheinen könnte. Hamburger hält das Fehlen der positiven Na-· und K·-Ionen für die Ursache der Resistenzverringerung, während ich die Verminderung der einwertigen negativen Chlorionen zur Deutung meiner Befunde benütze.

Dem unmittelbar anzuschliessen sind Befunde bei Nephritis und Stauungsödemen. So handelt es sich im Fall 98 um eine parenchymatöse Nephritis, die ein Resultat ohne nachweisbare MiFb zeigt. Es scheint sich also hier um ein Ueberwiegen einwertiger Ionen im Blutkörpercheninhalt gegenüber normalen Blutkörperchen zu handeln. Dem entspricht wieder die Tatsache, dass es bei Nephritis zur Retention von NaCl in den Körpersäften kommt. Etwas Analoges gilt wohl auch für die Deutung des Befundes in Fall 97.

Für eine therapeutische Beeinflussung der Resistenz und Funktion roter Blutkörperchen sprechen die Befunde der Fälle 30, 31, 55, 74 und 77. Wie ersichtlich kommt es durch Diathermieren einerseits zu einer Verringerung der Resistenz, andererseits zu einer Besserung der Funktion schlecht funktionierender Blutkörperchen. Der Grund hierzu mag darin liegen, dass durch das Diathermieren die elektrolytische Dissoziation in den Körpersäften zunimmt und ein reichlicherer Ionenaustausch zwischen Bestandteilen des Plasmas und des Blutkörpercheninhaltes stattfindet. Diese Aenderung der chemisch-physikalischen Vorgänge im Organismus durch das Diathermieren drückt sich in vitro durch Veränderung des Funktionsprüfungsbefundes in der eben beschriebenen Weise aus. Auch durch vegetarische Kost (Fall 31), durch Kalzium-Arsen und Eisentherapie (Fall 30, 31 und 76) sieht man einen Einfluss. Doch kann ich mich heute auf eine Deutung hier nicht weiter einlassen, weil diese wenigen Befunde zu einem abschliessenden Urteil nicht genügen.

Ich komme nun zur Besprechung der Verhältnisse bei Ikterus. Bei Ikterus, besonders Icterus catarrhalis, haben schon viele Forscher über eine Resistenzerhöhung berichtet. v. Limbeck, einer der ersten unter ihnen, erklärt dies damit, dass unter der Wirkung der gallensauren Salze die minderresistenten Blutkörperchen zugrunde gehen. Es ist dies nach meiner Meinung zumindest nicht der einzige Grund für diese scheinbare Resistenzerhöhung. Funktionsprüfungsbefunde geben uns auch hier weitere Aufklärung. In meiner Tabelle sind 57, 58, 59, 60, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 71 und 88 Fälle, die uns Resultate bei Ikterus zeigen. Vor allem fallen hier die hohen Resistenzwerte auf und die Einengung bzw.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die vollständige Aufhebung der Minimumfunktionsbreite. Ich greife z. B. Nr. 71 heraus:

$$MiR_1 = 0{,}37,\ MiR_2 = 0{,}35$$
$$MaR_1 = 0\ (S+),\ MaR_2 = 0\ (S+++).$$

Wir müssen uns bei der Deutung dieses Befundes folgendes überlegen: Vor allem scheint es auch mir, dass wir die Wirkung der Gallenbestandteile nicht ausser Acht lassen können. Doch stelle ich mir diese Wirkung anders vor als v. Limbeck. Nach dem schon oben erwähnten chemisch-physikalischen Gesetze müssen Gallenbestandteile in der Aufschwemmungsflüssigkeit die osmotische Dissoziation daselbst hemmen. Dadurch kommt es zu einer Erschwerung im Austausche der Ionen zwischen Aufschwemmungsflüssigkeit und Blutkörpercheninhalt. Ein derartiges Verhältnis besteht in der Reihe R_1 unserer Funktionsprüfungsversuche, ebenso auch zwischen Serum und Blutkörperchen im Blutkreislaufe eines mit Ikterus behafteten Individuums. Auch im lebenden Organismus wird durch die Gallenbestandteile die Stoffwechselfunktion der Blutkörperchen behindert, die osmotische Kraft des Inhalts derartiger Blutkörperchen dadurch eine niedrigere sein. Wir haben schon früher bei den hypoplastischen Blutkörperchen gesehen, dass niedrige osmotische Kraft des Blutkörpercheninhaltes einerseits die Resistenz der Blutscheiben gegen hypisotonische Salzlösungen erhöht, andererseits die Funktionsbreite einschränkt. Beides finden wir in unseren Funktionsprüfungsbefunden mit ikterischem Blute ausgedrückt. Nach meiner Erklärung wirken so die Gallenbestandteile hemmend auf die Funktion, schützend für die Resistenz der Blutscheiben. Allerdings ist auch die von v. Limbeck erwähnte schädigende Wirkung zu berücksichtigen. Sehr häufig sehen wir nach Rückgang des Ikterus eine tatsächliche Verringerung der Resistenz in beiden Reihen auftreten. Ganz besonders auffallend war mir diese Resistenzverringerung bei Fällen von Ikterus infolge Einklemmung von Steinen im Ductus choledochus nach Abgang des Steines und Verschwinden des Ikterus. Ich verweise auf Fall 88 meiner Tabelle. Wir sehen hier Resistenzerhöhung und Fehlen der Minimumfunktionsbreite zur Zeit des Ikterus, Resistenzverminderung und Wiederauftreten der Funktionsbreiten nach Verschwinden des Ikterus.

Zur Zeit des Ikterus:

$MiR_1 = 0{,}40,\ MiR_2 = 0{,}38$ $\quad MaR_1 = 0{,}16,\ MaR_2 = 0\ (S++).$

Nach dem Ikterus:

$MiR_1 = 0{,}54,\ MiR_2 = 0{,}55$ $\quad MaR_1 = 0{,}30,\ MaR_2 = 0{,}26.$

Die noch ausgesprochenere Erhöhung der Resistenz in der Reihe R_2 und die damit parallel gehende Vergrösserung der MaFb bei ikterischem Blut ist wohl damit zu erklären, dass in den Aufschwemmungsflüssigkeiten der Röhrchen dieser Reihe die elektrolytische Dissoziation eine ausgiebigere und der osmotische Druck in der Aufschwemmungsflüssig-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

keit dadurch ein höherer ist. Deshalb finden wir bei Ikterus in dem Röhrchen mit destilliertem Wasser der Reihe R_2 sehr häufig noch einen auffallend reichlichen roten Bodensatz.

Einen Fall mit Ikterus möchte ich aus meiner Tabelle noch speziell herausgreifen. Es ist dies Falll 63 von einem Individuum, das gleichzeitig ganz ausgesprochene hypoplastische Degenerationszeichen an sich trug. Hier kommt die Wirkung der Gallenbestandteile bei an und für sich schon schlecht funktionierenden roten Blutkörperchen zum Ausdruck. Daher die ganz ausgesprochene Erhöhung der Resistenzwerte in diesem Falle. Nach dem Rückgang des Ikterus sehen wir die Minimumfunktionsbreite weiter fehlen.

Zur Zeit des Ikterus:
$MiR_1 = 0{,}29$, $MiR_2 = 0{,}27$ $\quad MaR_1 = 0{,}12$, $MaR_2 = 0$ (S + +).

Rückgang des Ikterus:
$MiR_1 = 0{,}47$, $MiR_2 = 0{,}45$ $\quad MaR_1 = 0{,}08$, $MaR_2 = 0$ (S + +).

Bei den von mir angeführten Fällen mit Ikterus sehen wir nur ein einziges Mal im Falle 66 Resistenzerhöhung bei erhaltener Minimumfunktionsbreite. Hier handelt es sich aber um Ikterus bei einer Schwangeren.

Zum weiteren Verständnis füge ich noch ein, dass ich zum Nachweise hypoplastischer Blutkörperchen, sowie zum Studium der Verhältnisse bei Ikterus das Blut immer zur Zeit bester Verdauung entnehme.

Wir kommen nun zur letzten Gruppe meiner Versuche, zur Betrachtung der Verhältnisse bei Anämien, Nr. 73, 74, 75, 76, 77, 78, 80, 81, 82, 83, 86, 87, 89.

Nach meinen Erfahrungen kommt es nach grossen Blutverlusten anfangs zu Resistenzwerten, die an der oberen Grenze der Norm liegen, und auch die Funktionsbreiten bleiben zuerst erhalten. Später im Regenerationsstadium treffen wir auf minder resistente, schlechter funktionierende rote Blutkörperchen (Fall 73 unserer Tabelle). Bei kleinen, aber anhaltenden Blutverlusten, wie z. B. bei okkulten Darmblutungen und dadurch bedingten Anämien, nimmt die Funktion der Blutkörperchen ab.

Schwere Chlorosen verlaufen mit Verringerung der Resistenz vornehmlich an der Minimumgrenze und Einengung der Funktionsbreiten.

Einen ganz auffallenden charakteristischen Befund ergibt der Funktionsprüfungsversuch bei hämolytischen Anämien. Ich habe die Besprechung dieser interessanten Resultate absichtlich bis zum Schlusse aufgehoben, weil ich glaube, dass sie zum Verständnis des bisher Gesagten am meisten beitragen. Deshalb werde ich hier auch ausführlicher sein. Ich bringe zunächst die Resultate zweier solcher Funktionsprüfungsversuche:

Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Nr. 83 Anaemia perniciosa:

$MiR_1 = 0{,}40$, $MiR_2 = 0{,}57$ $MaR_1 = 0{,}24$, $MaR_2 = 0{,}30$.

Nr. 87 Icterus haemolyticus:

$MiR_1 = 0{,}50$, $MiR_2 = 0{,}60$ $MaR_1 = 0{,}34$, $MaR_2 = 0{,}36$.

Auffallend ist in diesen beiden Fällen die hochgradige Erweiterung der MiFb, während die MaFb ganz fehlt. Wie lässt sich dieser Befund deuten? Wenn wir denselben mit dem Befunde der mit Kohlensäure vorbehandelten Blutkörperchen vergleichen, so kommen wir zu dem wohl berechtigten Schluss, dass in diesen Fällen von hämolytischen Anämien in den Blutscheiben mehrwertige diffusible Ionen vorhanden sind, die in normalen Blutkörperchen fehlen oder zumindest dort nicht so reichlich vorhanden sind, und die in demselben Sinne wie im Kohlensäureversuche die CO_3''-Ionen wirken.

Damit diese Erklärung berechtigt ist, müssen wir aber vorerst ausschliessen können, dass dies Kohlensäurewirkung ist. Diese Ansicht hätte auf den ersten Blick etwas Bestechendes an sich. Wir wissen ja, dass die Erythrozyten bei hämolytischen Anämien sehr hämoglobinreich sind; nun verbindet sich die Kohlensäure gerade mit dem Hämoglobin des Blutkörperchens, und es wäre nun wohl denkbar, dass solche hämoglobinreiche rote Blutkörperchen auch kohlensäurereicher und so durch die Wirkung der Kohlensäure minder resistent sind. Damit lässt sich aber eine weitere so ausgesprochene Verringerung der Resistenz nach dem Waschen, wodurch die Weite der Funktionsbreite zustande kommt, schwer erklären. Ich habe schon früher bei der Besprechung der Befunde bei Zyanose erwähnt, dass ich die Ansicht habe, dass die CO_3''-Ionen sehr leicht austauschbar sind und rasch den Blutkörpercheninhalt verlassen, so dass sie schon bei einmaligem Aufschwemmen austreten. Hierdurch kommt es dann zu einer Resistenzverringerung in beiden Reihen unserer Funktions-Prüfungsversuche in gleichem Masse. Die weitere Verringerung der Resistenz durch das Waschen muss aber infolge des Austausches schwerer diffusibler, mehrwertiger Ionen des Blutkörpercheninhalts gegen einwertige Cl'-Ionen der Aufschwemmungsflüssigkeit entstehen. Diese mehrwertigen Ionen, wahrscheinlich nicht CO_3''-Ionen, sind es nun, welche im Inhalt der Blutkörperchen von hämolytischen Anämien, vor allem in Stadien stärkeren Blutzerfalles vermehrt zu sein scheinen.

Um mir nun weitere Einsicht in die chemisch-physikalischen Verhältnisse, die im Blute von primär-hämolytischen Anämien bestehen, zu verschaffen, machte ich noch einige Versuche.

Ich hatte bei Fall 86 meiner Tabelle (hämolytischer Ikterus) als Resultat bei einem gewöhnlichen Funktionsprüfungsversuche folgende Werte gefunden:

$MiR_1 = 0{,}46$, $MiR_2 = 0{,}60$ $MaR_1 = 0{,}24$, $MaR_2 = 0{,}32$.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mit einem Teile von derselben Blutaufschwemmung, mit der ich in dem eben angeführten Funktionsprüfungsversuch die Röhrchen der Reihe R_1 nachgefüllt hatte, führte ich nun den schon früher beschriebenen Kohlensäureversuch aus. Das heisst, ich halbierte mir wieder die Blutaufschwemmung, leitete durch den einen Teil längere Zeit hindurch Kohlensäure, durch den anderen ebensolange Sauerstoff, und benutzte nun diese einerseits kohlensäurereichen, anderseits kohlensäurearmen Blutkörperchen zu Funktionsprüfungsversuchen. Ich erhielt dabei folgende Resultate:

1. mit CO_2-reichen Blutkörperchen:
   $MiR_1 = 0{,}53$, $MiR_2 = 0{,}68$ $\quad MaR_1 = 0{,}22$, $MaR_2 = 0{,}26$,
2. mit CO_2-armen Blutkörperchen:
   $MiR_1 = 0{,}45$, $MiR_2 = 0{,}58$ $\quad MaR_1 = 0{,}26$, $MaR_2 = 0{,}34$.

Man sieht aus diesen Resultaten, dass durch die Kohlensäure die Resistenz in beiden Reihen ziemlich gleichmässig beeinflusst wird, dass unter dem Einfluss von Kohlensäure und Sauerstoff die Funktionsbreiten nur sehr wenig beeinflusst werden. Es scheint also auch nach diesem Versuche meine frühere Annahme bestätigt zu werden, dass die CO_3''-Ionen zum grössten Teil leicht diffusibel sind und die Weite der Funktionsbreiten durch den Gehalt des Blutkörpercheninhaltes an anderen schwerer diffusiblen, mehrwertigen Ionen bedingt sei.

Ausserdem bereitete ich mir eine 5 proz. Aufschwemmung derselben hämolytischen Blutkörperchen (zur selben Zeit entnommen) in einer den Blutkörperchen nahezu isotonischen (4,15 proz.) Traubenzuckerlösung.

Nachdem ich diese Blutaufschwemmung halbiert, den einen Teil dreimal mit 4,15 proz. Traubenzuckerlösung gewaschen hatte und darauf mit diesen beiden Aufschwemmungen von einerseits Blut und anderseits Blutkörperchen in Traubenzuckerlösung meine Röhrchen mit den verschieden konzentrierten NaCl-Lösungen, wie ich sie auch sonst bei gewöhnlichen Funktionsprüfungsbefunden benutzt hatte, in der Reihe R_1 mit 0,2 ccm der Traubenzucker-Blutaufschwemmung, in der Reihe R_2 mit 0,2 ccm der Traubenzucker-Blutkörperchenaufschwemmung nachgefüllt hatte, erhielt ich folgende Resultate:

$MiR_1 = 0{,}45$, $MiR_2 = 0{,}45$ $\quad MaR_1 = 0{,}24$, $MaR_2 = 0{,}24$.

Auch dieser Versuch ist lehrreich; auch er zeigt uns, dass die Weite der Funktionsbreiten von dem Austausch zwischen mehrwertigen Ionen des Blutkörpercheninhaltes und einwertigen Ionen der Aufschwemmungsflüssigkeit abhängt. Ist die Aufschwemmungsflüssigkeit wie hier eine reine Traubenzuckerlösung, so fehlen in ihr einwertige Ionen vollständig und dementsprechend fehlen auch die Funktionsbreiten.

Alle diese Befunde weisen darauf hin, dass bei primär-hämolytischen Anämien die chemisch-physikalischen Verhältnisse im Blutkörpercheninhalte im Vergleich zu gesunden Blutkörperchen verändert sind, dass die Ursache zur verfrühten Hämolyse im Funktionsprüfungsbefunde in ihnen selbst gelegen ist.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Demgegenüber stehen die Befunde bei sekundär-hämolytischen Anämien, wie z. B. im Falle 89 unserer Tabelle. Bei diesem Falle einer septischen Anämie scheint das toxische Agens durch Schädigung der protoplasmatischen Hülle der Blutkörperchen zur Zerstörung derselben im Kreislauf geführt zu haben, während sich ein Einfluss auf den intraglobulären Inhalt im Sinne des Befundes bei Anaemia perniciosa nicht nachweisen lässt. Es liegt im Gegenteil in den fieberfreien Intervallen ein Befund vor, wie wir ihn schon früher bei den Betrachtungen über hypoplastische Blutkörperchen kennen gelernt haben und den Zanier und Ubbel zuerst für fötales Blut nachweisen konnten. Da handelt es sich wohl kaum um ein zufälliges Zusammentreffen, sondern nach dem rapiden Zugrundegehen funktionstüchtiger Blutkörperchen im Kreislaufe durch den septischen Prozess dürfte es wohl gleichzeitig unterstützt durch eine Schädigung der Blutbildungsstätten zu einem embryonalen Rückschlage daselbst kommen, so dass nurmehr den fötalen ähnliche, also funktionsminderwertige Blutkörperchen gebildet und in den Kreislauf ausgeschwemmt werden. Derartige funktionell untüchtige Blutkörperchen finden sich bei solchen Prozessen schon in Zeiten, wo morphologische Veränderungen an ihnen noch kaum nachweisbar sind. Letztere pflegen bald darauf zu folgen. Zur Zeit von Fieberattacken finden wir bei solchen septischen Anämien die Resistenz in beiden Reihen ziemlich gleichmässig verringert, was für die schon früher erwähnte Schädigung der protoplasmatischen Hülle der Blutkörperchen durch das toxische Agens spricht.

Es muss uns eigentlich wundernehmen, dass nicht auch in Fällen von primär-hämolytischen Anämien schlecht funktionierende Erythrozyten im Blute kreisen. In der Tat scheint auch hier eine Tendenz zur Bildung hypoplastischer Blutscheiben zu bestehen. Wir sehen dementsprechend die eine Komponente des Merkzeichens hypoplastischer Blutkörperchen, die Zunahme der MiR_1, erhalten, während die andere Komponente, das Fehlen der Funktionsbreite, jedenfalls durch die überwiegende Macht neu hinzugekommener Faktoren weiten Funktionsbreiten Platz machen muss. Dies verleiht den primär-hämolytischen Anämien im Funktionsprüfungsversuch ihr spezifisches Gepräge. Ich stelle es mir eventuell so vor, dass die Blutkörperchen bei primär-hämolytischen Anämien mit fötalen und hypoplastischen den grossen Gehalt an Stroma und Hämoglobin gemein haben, dass aber ihre intraglobuläre Flüssigkeit reichlich mehrwertige, schwer diffusible Ionen enthält. Diese schwer diffusiblen Ionen (man könnte sich auch vorstellen, dass ihr Austreten durch die Dicke des Protoplasmas erschwert ist) treten erst bei wiederholtem Waschen aus, dann aber erfolgt durch den Austausch mit einwertigen Cl'-Ionen eine mächtige Steigerung des osmotischen Drucks im Blutkörpercheninhalt. Dadurch tritt bei primär-hämolytischen Anämien im Funktionsprüfungsversuch die MiR_2 in einem Röhrchen mit weit höher konzentrierter NaCl-Lösung auf als die MiR_1 und kommt es so zu der weiten Funktionsbreite.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es besteht also ein einschneidender Unterschied der Funktionsprüfungsbefunde einerseits bei primären, andererseits bei sekundären hämolytischen Anämien, und können wir so auch hier das Resultat eines derartigen, nur wenig zeitraubenden Versuches für klinisch-diagnostische Zwecke sehr wohl verwerten.

Zusammenfassung.

1. Die Bedeutung meiner Art der Untersuchung in Doppelreihen mit gewaschenen und ungewaschenen Blutkörperchen, die ich Funktionsprüfung nenne, liegt vor allem darin, dass sie uns Aufschlüsse über chemisch-physikalische Verhältnisse im Blute des lebenden Organismus gibt und dass sie eine verhältnismässig einfache, für den Kliniker leicht handliche und nicht zu sehr zeitraubende Methode ist.
2. Als neuen Gesichtspunkt möchte ich auf Grund meiner Untersuchungen einen Faktor ins Auge fassen, den ich als Funktionsbreite bezeichne und der mir unter Umständen wesentlicher erscheint als das Resultat der nur nach einer Methode durchgeführten Untersuchung auf Resistenz.
3. Der von mir als Funktionsbreite bezeichnete Faktor gilt für Versuche mit NaCl-Lösungen und ist ein Ausdruck für die Grösse des Austausches einwertiger Cl'-Ionen der Aufschwemmungsflüssigkeit mit verschiedenen, mehrwertigen, diffusiblen Ionen des Blutkörpercheninhaltes. Wir können daraus auf die Funktionstüchtigkeit der Blutkörperchen im Organismus schliessen.
4. Haben diese Befunde namentlich in Fällen von hämolytischen Anämien auch ein theoretisches Interesse, insofern sie in Analogie zum Kohlensäureversuch darauf hinweisen, dass in den Fällen von primär-hämolytischen Anämien nicht eine rein mechanische Minderwertigkeit der Blutkörperchenhülle besteht, sondern eine biochemische Eigenart solcher Erythrozyten ihre verfrühte Lyse bedingt. Hier gebührt dem Funktionsprüfungsversuch diagnostischer Wert.
5. Geben sie uns einen Aufschluss für die Frage: Was sind hypoplastische Blutkörperchen? Danach sind hypoplastische Blutkörperchen solche, die im Funktionsprüfungsversuch eine eingeengte Funktionsbreite zeigen oder bei denen eine Funktionsbreite trotz wiederholter Versuche ganz fehlt und die dann auch im Organismus schlecht zu funktionieren scheinen. Solche Blutkörperchen sind gleichzeitig gegen hypisotonische Salzlösungen sehr resistent. Damit habe ich mit Hilfe der Funktionsprüfungsversuche die Symptomatologie des Status hypoplasticus um ein neues, wichtiges Merkzeichen bereichert.
6. Auch in die Verhältnisse bei verschiedenen anderen Krankheiten, wie bei Chlorose, bei Blutungsanämien, Ikterus, Fieberzuständen usw. geben uns derartige Funktionsprüfungsversuche einigen Einblick.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

X.

Aus der Universitätskinderklinik in Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. Noeggerath).

Die Wirkung des Serums mit Diphtherietoxin vorbehandelter Kaninchen auf den Blutdruck normaler.

Von

Dr. **H. Zondek,**
jetzigem Assistenten der I. med. Universitätsklinik in Berlin.

(Mit 2 Kurven im Text.)

Die grosse klinische Bedeutung des Blutdrucks in der Diphtheriefrage veranlasste mich zur Untersuchung der meines Wissens bisher noch nicht behandelten Frage: Welche Wirkung auf den Blutdruck übt das Serum mit Diphtherietoxin akut vergifteter, sowie diphtherienephritischer Tiere bei Uebertragung auf gesunde Tiere der gleichen Art aus?

Dabei schien es mir nicht unmöglich, auch in der Frage nach dem Ursprung der diphtherischen Blutdrucksenkung, in der Entscheidung, ob primäre Herzwirkung oder Lähmung der Gefässzentren [v. Steyskal[1]) einerseits und Romberg[2]), Pässler[3]), Gottlieb[4]), Rolly[5]), Iwanowa[6]) andererseits] Aufschlüsse zu gewinnen.

Als Vorfragen für meine Experimente, für die ich durchweg Kaninchen verwandte, waren Kontrollversuche zur Lösung folgender Fragen nötig:

1. Welches ist die Blutdruckwirkung des normalen Kaninchenserums auf Kaninchen?
2. Welche Wirkung hat das Serum von Tieren, die beispielsweise mittels Uran oder Chrom nephritisch gemacht worden sind?
3. Welches ist die Wirkung des Diphtherietoxins selbst bei intravenöser Injektion? Hat es neben der bekannten allmählich auftretenden Blutdrucksenkung auch eine akute zur Folge?

Verfahren zur Serumgewinnung.

Das Blut wurde dem eben mit Aether narkotisierten Tiere unter sterilen Kautelen mittels einer in die Karotis eingeführten Kanüle entnommen und in einem Mess-

1) v. Steyskal, Diese Zeitschr. Bd. 51. H. 1 u. 2.
2) Romberg, Berliner klin. Wochenschr. 1895. Nr. 51 u. 52.
3) Pässler, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 77.
4) Gottlieb, Med. Klinik. 1905. Nr. 25.
5) Rolly, Archiv f. exp. Pathol. Bd. 72.
6) Iwanowa, Deutsche med. Wochenschr. 1908.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zylinder aufgefangen. Die auf diese Weise bis zur Verblutung gewonnene Blutmenge betrug im Mittel 100 ccm. Das Blut wurde im Eisschrank aufbewahrt, das Serum setzte sich spontan ab. Am nächsten Tage wurde es noch ausserdem 4—6 Stunden zentrifugiert und vor dem Gebrauch stets mikroskopisch auf seinen etwaigen Gehalt an roten Blutkörperchen untersucht. Es war stets völlig blutfrei, vollkommen geruchlos, seine Farbe blassgrau, klar. Vor der Injektion wurde es stets auf 37° im Wasserbade erwärmt.

Methode der Blutdruckmessung.

Zur Blutdruckbestimmung benutzte ich die van Leersumsche Methode der unblutigen Messung, die von mir in einigen Punkten modifiziert worden ist.

Die freipräparierte Karotis einer Halsseite wird in einen wurstförmigen Schlauch von Bindegewebe und dünner Muskulatur eingenäht, so dass der Blutdruck bequem an der oberflächlich gelagerten Arterie mittels des Recklinghausenschen Apparates messbar ist.

Hinsichtlich der genaueren Detaillierung der Methode sei auf meine Arbeit: „Beeinflussung des Blutdrucks bei akuter experimenteller Nephritis“ (Deutsches Arch. f. klin. Med., 1914, Bd. 115, S. 1) verwiesen.

Vor Beginn der Messung liess ich jedes Mal das Tier etwa $^1/_4$ Stunde sich in seiner Fesselung beruhigen.

Versuche mit Normalserum.

Tier IV (normales Tier).

Ernährung: Grünes und Hafer.

29. 12. 13 abends $5^3/_4$ Uhr:
Puls 132,
Atmung 60,
Urin: A —, S —,
Blutdruck 115—178.

Aus der eröffneten Karotis wird das Blut in der oben angegebenen Weise entnommen. Tier stirbt an Verblutung. Das Blut wird auf Eis bis zum nächsten Tage aufbewahrt.

Tier V (Kontrollversuch I).

Gewicht: 1760 g.

Ernährung: Grünes und Hafer.

29. 12. Urin frei,
Atmung 36,
Puls 120,
Blutdruck 125—180.

Erhält um $6^1/_2$ Uhr nachmittags 1 ccm Diphtherietoxin (Lösung in NaCl 1 : 5) subkutan.

30. 12. nachmittags $6^1/_2$ Uhr:
Atmung 30,
Puls 138,
Blutdruck 110—159.

Das Tier ist ziemlich munter, hatte vor 1 Stunde gut gefressen.

6 h 37′	Injektion 1 ccm Serum von Tier IV (normales Serum) in die Ohrvene.
6 h 38′	Blutdruck 115—159
6 h 39′	„ 110—160
6 h 39′ 30″	„ 120—160
6 h 40′	Injektion einer 2. Spritze desselben Serums.
6 h 41′	Blutdruck 110—148
6 h 42′	„ 110—152
6 h 43′	„ 110—159
6 h 43′ 50″	„ 108—159
6 h 44′ 20″	„ 110—159
6 h 45′	Injektion einer 3. Spritze desselben Serums. Atmung sehr langsam, aber gleichmässig.
6 h 46′	Blutdruck 110—159
6 h 47′	„ 110—150
6 h 48′	„ 108—150
6 h 48′ 40″	„ 110—155
6 h 49′	„ 110—158
6 h 50′	„ 110—159
6 h 51′	„ 110—160
7 h 30′	„ 110—159

$7^1/_2$ Uhr: Tier leidlich munter, ist beim Aufspannen wild. Wird durch Nackenschlag getötet. Urin nicht zu erhalten. Blase ist fast vollständig leer.

Sektion.

Im ganzen ohne Besonderheiten.

Nieren: Rinde scheint verwaschen.

Mikroskopisch.

Nieren: Starke Schwellung und Desquamation der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen und Henleschen Schleifen. Zahlreiche Lumina mit Eiweiss verstopft. Glomeruli offenbar intakt.

Nebennieren: Starke Lipoidanhäufung in der Rinde. Mark ohne Besonderheiten.

Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tier VI (Kontrollversuch II).

Gewicht: 1750 g.
Ernährung: Grünes und Hafer.

30. 12. 13 Atmung 48,
Puls 132,
Urin: A —, S —.

7 h	Blutdruck 115—176
7 h 2′	Injektion von 1 ccm Serum von Tier IV (normales Serum) in die Ohrvene.
7 h 2′ 30″	Blutdruck 110—170
7 h 3′	„ 115—170
7 h 4′	„ 115—169
7 h 4′ 20″	„ 110—173
	Atmung gleich- u. regelmässig.
7 h 5′	Blutdruck 115—172
7 h 6′ 30″	„ 115—175
7 h 7′	„ 115—176
7 h 9′	„ 115—177
7 h 15′	„ 115—176
7 h 16′	Tier erhält nun $^1/_2$ ccm Urannitrat (Lös. 1 : 100) subkutan.

31. 12. nachmittags gegen 5 Uhr ist das Tier völlig munter, frisst gut. Erhält wieder $^1/_2$ cg Urannitrat subkutan.

1. 1. 14 nachmittags gegen 4 Uhr: Tier munter. Erhält $^1/_2$ cg Urannitrat subkut.

2. 1. nachmittags um 6 Uhr: Tier munter. Atmung gleichmässig und regelmässig.

Urin: A ++ (Esbach nicht messbar),
S —.

Sediment: Zahlreiche granul. Zylinder, einige hyaline, zahlreiche Leukozyten, vereinzelte Erythrozyten.

Blutdruck: 128—200.

Dem Tier wird unter denselben Bedingungen und auf dieselbe Art wie dies bei Tier I geschah, das Blut aus der Karotis gelassen, das Serum durch Zentrifugieren gewonnen und auf Eis gestellt. (Im Serum mikroskopisch keine Erythrozyten.) Es steht etwa 24 Stunden im Eisschrank bis zur Verwendung.

Das Serum beträgt also einen Steigerungskoeffizienten von 24 cm H_2O gegen die Norm.

Tier VIa (Kontrollversuch III).

$7^1/_4$ Uhr nachmittags:
Blutdruck 118—186,
Atmung 50,
Puls 150.

I.

7 h 15′	Erhält 1 ccm Normalserum intravenös (in die Ohrvene) injiziert.
7 h 16′	Blutdruck 120—182
7 h 17′	„ 120—186
7 h 18′	„ 118—183
7 h 18′ 30″	„ 115—186
7 h 19′	„ 115—182
7 h 19′ 30″	„ 112—191
7 h 20′	„ 112—190
7 h 21′	„ 120—188

II.

7 h 22′	2 ccm Normalserum intravenös injiziert.
7 h 23′	Blutdruck 115—188
7 h 24′	„ 120—188
7 h 24′ 30″	„ 115—181
7 h 25′	„ 120—185
7 h 26′	„ 120—186
7 h 26′ 30″	„ 120—186
7 h 27′	„ 125—182
7 h 28′	„ 125—188
7 h 28′ 30″	„ 120—186
7 h 29′	„ 125—186

III.

7 h 30′	1 ccm Normalserum intravenös.
7 h 31′	Blutdruck 110—189
7 h 32′	„ 125—191
7 h 33′	„ 125—188
	Puls 96 (leicht unregelmässig) Atmung 48.
7 h 34′	Blutdruck 120—184
7 h 35′	„ 120—186
7 h 40′	„ 120—187

Die vorstehenden Kontrollversuche zeigen, dass die intravenöse Injektion des Normalserums den Blutdruck gesunder Kaninchen entweder gar nicht beeinflusst oder ihn doch nur so wenig herabzusetzen imstande ist, wie dies auch sonst bei Zuführung irgendwelcher indifferenten Substanzen oft der Fall ist.

Im Kontrollversuch I, bei dem die Uebertragung des Serums auf ein mit Diphtherietoxin 24 Stunden vorher vergiftetes Tier, das übrigens eine deutliche Blutdrucksenkung zeigt, stattfindet, tritt selbst nach Injektion der 3 ccm Serums kaum eine deutlichere weitere Senkung des Blutdrucks innerhalb der nächsten Stunde ein. Gleichwohl scheint er sich im ganzen doch in seiner Balance etwas labiler zu verhalten, als der ganz normale (Kontrollversuch II). Auf die Beschreibung der übrigen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

5 Uebertragungen von Normalserum, die im gleichen Sinne ausfielen, kann ich der Kürze wegen verzichten.

Versuche mit nephritischen Kaninchen-Seris.

Um die Analogie mit den Seris der weiter unten zu beschreibenden diphtherischen Entnahmetiere zu wahren, wurden als Kontroll-Serumspender Tiere verwandt, bei denen ebenfalls Nephritiden tubulärer Natur erzeugt waren. Wie aus den unten stehenden Protokollen ersichtlich ist, zeigte nämlich auch die Nephritis der diphtherischen Entnahmetiere, vorausgesetzt, dass eine solche vorhanden war, tubulären Charakter.

a) **mit Uranserum** (Entnahmetier VI).

Tier VII (grau).

Ernährung: Grünes und Hafer.
Gewicht: 2000 g.

2. 12. abends 7¼ Uhr:
Puls 108,
Atmung 36,
Urin: A —, S —,
Blutdruck 120—180.

Erhält 1 ccm Diphtherietoxin (Lösung in NaCl 1 : 5) subkutan.

3. 12. Tier leidlich munter, ist beim Aufspannen noch sehr wild.
Atmung 64 (gleichmässig, regelmässig),
Puls 132,
bis 6 h 34′ Blutdruck 115—148,

I.

6 h 35′ Injektion von 0,65 g Uranserum von Tier VI in die Ohrvene.
6 h 35′ 30″ Blutdruck 115—156
6 h 35′ 50″ „ 118—166
6 h 36′ 30″ „ 121—171
6 h 37′ „ 120—170
6 h 37′ 30″ „ 115—168
6 h 38′ „ 120—170
6 h 38′ 30″ „ 118—170
6 h 39′ „ 118—168
6 h 39′ 30″ „ 120—158
6 h 40′ „ 120—150
6 h 41′ „ 115—148
6 h 42′ „ 115—148

II.

6 h 44′ Injektion von 0,7 g desselben Serums intravenös.
6 h 44′ 20″ Blutdruck 120—158
6 h 44′ 40″ „ 120—162
6 h 45′ „ 120—166
6 h 45′ 30″ „ 122—172
6 h 46′ 30″ „ 125—171
6 h 47′ „ 125—172
6 h 47′ 30″ „ 125—172
6 h 48′ „ 118—168
6 h 48′ 30″ „ 118—165
6 h 49′ Puls 120
Atmung 44, leicht stossend.
6 h 50′ Blutdruck 115—155
6 h 50′ 30″ „ 112—148
6 h 51′ 20″ Blutdruck 115—148
6 h 52′ „ 115—148

III.

6 h 54′ Injektion von 1,5 g desselben Serums intravenös, Tier zappelt dabei etwas.
6 h 55′ Blutdruck 125—179
6 h 55′ 30″ „ 130—188
Atmung stärker stossend.
6 h 56′ Blutdruck 128—200
(Tier ruhig)
6 h 56′ 30″ Blutdruck 120—198
6 h 57′ „ 128—181
6 h 58′ „ 122—172
6 h 58′ 30″ „ 122—168
6 h 59′ „ 125—160
6 h 59′ 30″ „ 125—168 (zappelt)
7 h „ 120—158
7 h 30″ „ 118—149
7 h 1′ „ 115—148
7 h 2′ „ 115—148

IV.

7 h 4′ Injektion von 1,5 g desselben Serums (intravenös)
7 h 4′ 40″ Blutdruck 120—200
7 h 5′ „ 130—195
7 h 6′ Blutdruck 130—192
7 h 7′ „ 130—180
Messung abgebrochen.

7½ Uhr. Tier durch Luftembolie getötet.

Urin: A ++, leicht blutig gefärbt. (Esbach nicht messbar.) S-Probe nicht ausführbar. Sediment: zahlreiche Leukozyten und Erythrozyten, einige hyaline Zylinder, ganz wenige granulierte.

Sektion.

Nieren: ausserordentlich stark vergrössert, Kapsel stark gespannt, von dunkelblauer Farbe. Auf dem Durchschnitt starke Hyperämie von Rinde und Mark, deren Grenze relativ deutlich ist.
Nebennieren: anscheinend vergrössert.
Milz: tief dunkelblass gefärbt, vergrössert.
Darm: ebenfalls stark hyperämisch.
Blase: o. B.
Sonst o. B.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mikroskopisch.

Nieren (Hämatoxylin-Eosinschnitt): Hochgradige Schwellung und an zahlreichen Stellen deutliche Desquamation der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen und der Henleschen Schleifen. In den Luminis an zahlreichen Stellen Eiweiss. Glomeruli nicht nachweislich verändert.

Nebennieren: Starke Lipoidanhäufung in der Rinde. Mark o. B.

Tier VIII (schwarz).

Ernährung: Grünes und Hafer.
Gewicht 2000 g.

2. 12. abends 7 1/2 Uhr:
Puls 156,
Atmung 80,
Urin: A —, S —,
Blutdruck 122—179.

Erhält 1 ccm Diphtherietoxin (Lösung in NaCl 1 : 5) subkutan.

3. 12. Tier ziemlich munter, keine Durchfälle.
Atmung 68 (gleichmässig, regelmässig),
Puls 132,
bis 5 h 33′ Blutdruck 118—152.

5 h 33′ 30″ Injektion von 0,5 ccm Uranserum von Tier VI intravenös.

I.

5 h 34′ 30″	Blutdruck	118—162
5 h 35′	„	126—166
5 h 36′	„	128—168
5 h 36′ 50″	„	118—168
5 h 37′ 30″	„	128—168
5 h 38′	„	118—162
5 h 38′ 40″	„	118—159
5 h 39′ 20″	„	120—159
5 h 40′	„	125—159
5 h 40′ 50″	„	115—152
5 h 42′	„	115—152
5 h 42′ 30″	„	115—153
5 h 43′	„	120—155
5 h 43′ 30″	„	120—160
5 h 44′ 20″	Blutdruck	120—152
5 h 45′	„	118—152
5 h 45′ 30″	„	118—152

II.

5 h 46′ Injektion von 0,75 ccm desselben Serums intravenös.

5 h 46′ 40″	Blutdruck	130—174
5 h 47′ 30″	„	130—185
5 h 48′	„	115—182
5 h 49′	„	122—180
5 h 50′	„	122—180
5 h 51′	„	125—180
5 h 52′	„	125—178
5 h 52′ 30″	„	122—175
5 h 53′	„	118—172
5 h 54′	„	125—168
5 h 54′ 30″	„	122—162

Atmung 48, regelmässig, gleichmässig, Puls 126.

5 h 55′	Blutdruck	115—155
5 h 56′	„	110—156
5 h 57′	„	115—156
5 h 58′	„	120—155
5 h 59′	„	115—152
5 h 59′ 30″	„	115—152
6 h	„	115—152

III.

6 h 1′ Injektion von 0,6 ccm desselben Serums intravenös.

6 h 2′	Blutdruck	125—170
6 h 3′	„	125—176
6 h 4′	„	120—170
6 h 4′ 30″	„	118—168
6 h 5′	„	118—170
6 h 5′ 30″	„	118—168
6 h 6′	„	118—169
6 h 7′	„	118—166
6 h 8′	„	115—155
6 h 9′	„	115—152
6 h 9′ 30″	„	115—152
6 h 10′	„	115—151
6 h 11′	„	115—150
6 h 12′	„	115—148
6 h 13′	„	115—148

Tier ziemlich matt, durch Nackenschlag getötet.

Urin: Menge reicht nur zur Eiweissprobe aus. A + +. Derselbe ist deutlich blutig.

Sektion.

Nieren: stark geschwollen, nicht sonderlich verfärbt. Rinde scheint verwaschen.
Nebennieren: anscheinend geschwollen. Sonst o. B.

Mikroskopisch.

Nieren und Nebennieren wie bei Tier V.

Das Serum des Urantieres, dessen Blutdruck unter dem Einfluss der Nephritis (an drei aufeinanderfolgenden Tagen je 1/2 cg Urannitrat) um 24 cm gestiegen ist, bewirkt bei der Uebertragung auf die Diphtherietiere, bei denen der Blutdruck gesunken ist, eine deutliche ganz akute Steigerung desselben; sie ist von relativ kurzer Dauer. Verharrungsfrist des Blutdrucks auf der Höhe 1—2 Minuten. Darauf ziemlich schneller Abstieg.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Diese blutdrucksteigernde Tendenz, an deren Eindeutigkeit nicht zu zweifeln ist, kehrt in allen Uranversuchen wieder. Es lag mir daran, mit möglichst kleinen Dosen zu arbeiten, um diejenige Serummenge zu eruieren, die imstande ist, den Steigerungskoeffizienten des betreffenden Serums (also in dem Falle 24 cm) auf das Versuchstier gerade noch zu übertragen. Die Versuche VIII (III) und VII (I, II) scheinen dafür zu sprechen, dass diese Verhältnisse zutreffen, wenn man das Uranserum in Mengen von etwa 0,65—0,70 g dem Versuchstier injiziert. Mit anderen Worten: 0,65—0,70 g Uranserum enthält offenbar diejenige Quantität blutdrucksteigernder Substanz, die — bis zu dem Moment ihrer Zersetzung bzw. Ausscheidung aus dem Organismus — den Gefässtonus des Diphtherietoxintieres auf das Niveau des nephritischen Entnahmetieres steigert.

b) **mit Chromserum** (Entnahmetier I).

Tier I.

Gewicht 1450 g.

2. 12. abends 8 1/2 Uhr: Tier munter.
Blutdruck 115—179,
Urin: A —, S —.
Erhält 1/2 g Kal. chromici (2,0/30,0) subkutan.

3. 12. Tier munter, frisst gut.
Ernährung: Grünes und Hafer.
Erhält 1/4 g Kal. chromici (2,0/30,0) subkutan.

4. 12. Tier munter, frisst gut.
nachm. 5 Uhr: Blutdruck 125—190.
Urin: A +. (Esbach nicht messbar.) S —. Sediment: ziemlich reichlich granulierte Zylinder, reichlich Leukozyten, Epithelien, wenige Erythrozyten.
Erhält 1/2 g Kal. chromici (2,0/30,0) subkutan.

5. 12. abends 7 Uhr: Tier munter.
Blutdruck 130—198.
7 1/4 Uhr: In leichter Narkose wird die Karotis freigelegt, eine sterile Kanüle in sie eingeführt, aus welcher das Tier verblutet. Das Blut (etwa 75 ccm) wird steril aufgefangen und auf Eis gestellt.

Tier II.

Ernährung: Grünes und Hafer.

5. 12. abends 7 Uhr:
Puls 112,
Atmung 100,
Blutdruck 120—179,
Urin: A —, S —.
Erhält um 7 1/2 Uhr 1 ccm einfachen Diphtherietoxins subkutan.

6. 12. mittags 2 Uhr: Tier munter, keine Durchfälle.
Atmung leicht hebend, 66 in der Min.,
Puls regelmässig. 114 in der Min.,
Urin: siehe unten,
Blutdruck 120—166 (wiederholt in vollständiger Ruhe des Tieres gemessen).
2 h 8′ bis 2 h 9′ Injektion von 2 ccm Serum des dem Tier I am 5. 12. entnommenen Blutes intravenös (Ohrvene).

2 h 10′	Blutdruck	129—183
2 h 11′	„	130—185
2 h 12′	„	130—189
2 h 13′	„	128—185
2 h 14′	„	130—185
2 h 15′	„	125—185
2 h 16′	„	130—183
2 h 16′ 50″	„	128—178
2 h 17′ 20″	„	125—169
2 h 18′	„	125—165
2 h 18′	„	120—166
2 h 19′ 30″	„	120—166
2 h 20′	„	120—165
2 h 21′	„	120—166

Im Urin, der vor der Seruminjektion entnommen wurde, fand sich: A + (Esbach nicht messbar). S? (Nicht genügender Urin.) Sediment: massenhafte Leukozyten, wenige Erythrozyten, wenig hyaline und ganz vereinzelte granuläre Zylinder.
In der Nacht zum 7. 12. Exitus letalis.

Tier III.

Ernährung: Grünes und Hafer.
Gewicht 1700 g.

5. 12. abends 7 1/4 Uhr:
Puls 116,
Atmung 52,
Blutdruck 115—181,
Urin: A —, S —.
Erhält 1 ccm eines einfachen Diphtherietoxins subkutan.

6. 12. mittags 1 1/2 Uhr: Tier munter und wild.
Atmung ziemlich stark stossend, 40 in der Minute,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Puls 134, regelmässig,
Urin: siehe unten,
Blutdruck 110—160 (wiederholt gemessen).

1 h 44′	Injektion von 1 ccm Serum des dem Tier I am 5. 12. entnommenen Blutes (Chromserum) intravenös (Ohrvene).	
1 h 45′	Blutdruck	120—170
1 h 46′	„	125—179
1 h 47′	„	125—179
1 h 48′	„	125—180
1 h 48′ 30″	„	123—178
1 h 49′	„	125—178
1 h 50′	„	125—175
1 h 51′	„	120—168
1 h 52′	„	120—165
1 h 53′	„	125—172
1 h 54′	„	120—175
1 h 54′ 30″	„	120—168
1 h 55′	Blutdruck	120—162
1 h 56′	„	120—161
1 h 56′ 30″	„	120—160
1 h 57′	„	115—160
1 h 57′ 30″	„	115—158
1 h 58′	„	115—160
1 h 59′	„	115—160
	Pause.	
2 h 20′	„	115—165
2 h 23′	„	115—160
2 h 25′	„	115—160

Im Urin, der dem Tier vor der Seruminjektion entnommen wurde, fand sich: A + (Esbach nicht messbar). S —. Sediment: massenhaft Leukozyten, mässig viel Erythrozyten, vereinzelte hyaline und sehr wenig granulierte Zylinder.

In der Nacht zum 7. 12. Exitus letalis.

Die beiden Versuche mit Serum, das einem chromnephritischen Tier entnommen wurde (II und III), beweisen, dass sich auch bei dieser Form der Nephritis im Serum unzweifelhaft blutdrucksteigernde Substanzen vorfinden. Die Nephritis wurde erzeugt durch Injektion von im ganzen $1^1/_4$ g einer Lösung Kal. chromici (2,0/30,0) an drei aufeinanderfolgenden Tagen.

Der Steigerungskoeffizient dieses Serums betrug 19 cm. Im Versuch III wurde er bei Injektion von 1 g übertragen. Offenbar ist bei ihm die Konzentration von blutdrucksteigernder Substanz in einer bestimmten Menge Serum von der des Uranserums verschieden.

Ich möchte den Ring der Schlussfolgerungen, der sich aus diesen Versuchen ergibt, in Anbetracht ihrer relativ geringen Zahl nicht zu weit fassen. Gleichwohl meine ich, dass sie bei einer genügenden Menge im gleichen Sinne ausfallender Untersuchungen in derselben Richtung liegen, wie die zuerst von Schur und Wiesel[1]), später von Goldzieher und Molnar[2]) u. a. aufgestellte Theorie vom Vorhandensein mydriatisch wirkender Substanzen im Nephritikerserum. Die Feststellung dieser Tatsache dürfte deshalb von besonderer Bedeutung sein, weil eine Anzahl namhafter Autoren mittels ihrer biologischen Methode zur Adrenalinbestimmung nicht nur eine Vermehrung von Adrenalin im Nephritikerblut in Abrede stellten, sondern sogar eine Verminderung seines Gehaltes nachgewiesen zu haben glaubten [Schlayer[3]), Trendelenburg und Broking[4])]. Allerdings hat Schlayer[5]) später selbst diese seine ursprüngliche mittels der Meyerschen Gefässstreifenmethode gewonnene Meinung fallen lassen, nachdem er gesehen hatte, dass die Rinderarterie

1) Schur und Wiesel, Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 23 und 27.
2) Goldzieher und Molnar, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 7.
3) Schlayer, Deutsche med. Wochenschr. 1907.
4) Broking und Trendelenburg, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 103. H. 1 u. 2.
5) Schlayer, Münchener med. Wochenschr. 1908. S. 2604.

Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

bei Zusatz von Adrenalin zum Normalserum nur dann den entsprechenden Kontraktionsgrad aufwies, wenn es sich um artgleiche Sera handelte. In Anbetracht dieser Einschränkung, die jedenfalls im gleichen Masse auch für die Laewen-Trendelenburgsche Froschdurchspülungsmethode gilt, ist das von mir erwiesene Vorhandensein blutdrucksteigernder Substanzen im Nephritikerserum meines Erachtens ebenso sehr ein Beweis gegen eine Verminderung des Adrenalingehalts bei der genannten Krankheit wie der mittels der biologischen Methode angeblich erbrachte Nachweis für dieselbe spricht. Dies schon allein deswegen, weil alle biologischen Methoden ja ebenso wenig das Adrenalin als solches identifizieren, sondern auch nur eine Effektmessung darstellen. Allerdings bleibt die Frage dabei noch offen, ob die blutdrucksteigernde Substanz im nephritischen Tierserum wie das Adrenalin peripher angreift oder nicht. Ich möchte deshalb auch ausdrücklich betonen, dass ich nicht von einer Adrenalinanhäufung in den betreffenden Seris spreche, sondern nur von einer Vermehrung blutdrucksteigernder Substanzen. Ingier und Schmorl[1]) fanden sogar direkt den Adrenalingehalt der Nebennieren sowohl bei chronischen wie akuten Nephritiden deutlich vermehrt. Wenn die genannten Autoren als Grundlage für diese Adrenalinvermehrung eine Hypertrophie des Nebennierenmarkes auch nicht feststellen konnten, so ändert das nichts an der Tatsache, dass sie auf chemischem Wege eine Erhöhung des Adrenalingehaltes der Nebennieren bei Nephritis mit Sicherheit feststellten.

Versuche mit Diphtherietoxin.

Tier IX.

Gewicht 2670 g.

19. 1. 14 nachmittags bis 7 h 40′:
Blutdruck 115—176,
Atmung 30,
Urin frei.

7 h 40′ Injektion von 0,5 ccm Diphtherietoxin (einfaches Toxin) in die Ohrvene.
7 h 41′ Blutdruck 120—176
7 h 42′ „ 120—170
7 h 42′ 30″ „ 120—176
7 h 43′ „ 120—172
7 h 43′ 30″ „ 120—176
7 h 44′ „ 120—174
7 h 44′ 30″ „ 120—176
Atmung 30 (gleichmäss., regelmässig), Puls 132.
7 h 45′ Blutdruck 120—175
7 h 46′ „ 120—177
7 h 47′ „ 120—176
7 h 50′ „ 120—176
7 h 52′ „ 120—174
7 h 53′ „ 115—176
7 h 55′ „ 120—176
Messung abgebrochen.

20. 1. Als am Nachmittag gegen 6 Uhr der Blutdruck wieder gemessen werden soll, wird Tier tot aufgefunden. Ist noch warm.
Urin: A ++. S (Urin nicht ausreichend).
Sediment: Erythrozyten +++, Leukozyten +, einige hyaline und granulierte Zylinder.

Tier IXa.

Gewicht 1670 g.

21. 1. 14 nachmittags 6 h 50′:
Puls 132,
Atmung 42,
Urin: frei,
Blutdruck 118—175.

6 h 58′ Blutdruck 118—175
6 h 59′ Injektion von 0,5 ccm Diphtherietoxin (einfaches Toxin) in die Ohrvene.
7 h Blutdruck 120—175
7 h 30″ „ 115—170
7 h 1′ „ 115—172
7 h 2′ „ 120—173
7 h 3′ „ 115—174
7 h 3′ 30″ „ 115—176

1) Ingier und Schmorl, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1911. Bd. 104. S. 125.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

7 h 4′ Atmung 36, Puls 96.
7 h 4′ 30″ Blutdruck 115—173
7 h 5′ „ 115—176
7 h 6′ „ 118—176
7 h 8′ „ 118—175
7 h 10′ „ 118—176
7 h 13′ „ 115—175
7 h 15′ „ 118—176
Messung abgebrochen!

22. 1. 14. Als Mittags gegen 12 Uhr wieder Blutdruck gemessen werden soll, wird Tier tot aufgefunden.

Urin: A ++, S —.
Sediment: Erythrozyten ++, Leukozyten +, einige granulierte und hyaline Zylinder.
Nieren mikroskopisch: Hochgradige Schwellung und an zahlreichen Stellen deutliche Desquamation der Epithelien der Hauptstücke und der Henleschen Schleifen. In den Lumina an zahlreichen Stellen Eiweiss. Glomeruli nicht nachweislich verändert.
Nebennieren (Sudanfärbung): Rinde sehr lipoidreich. Mark o. B.

Es wurden an vier Tieren intravenöse Injektionen von 0,5 ccm eines einfachen Diphtherietoxins, das mir in liebenswürdiger Weise von den Höchster Farbwerken zur Verfügung gestellt wurde, vorgenommen. Von ihnen seien der Kürze wegen nur zwei ausführlich mitgeteilt. Sofort nach der Injektion wurde der Blutdruck jede Minute etwa $^1/_4$ Stunde lang genau gemessen, ohne dass eine akute Blutdruckherabsetzung eintrat, abgesehen von den ganz geringen Schwankungen, die sich sofort wieder ausglichen und auch sonst bei fast allen indifferenten Substanzen einzutreten pflegen. Ebensowenig wie diese starken Toxindosen vermochten auch sehr kleine Mengen ($^1/_{32}$ der oben verwandten Menge) den Blutdruck irgendwie akut zu beeinflussen. In der Tat hat F. Meyer[1]) das Auftreten der Blutdrucksenkung bei Kaninchen erst 24 Stunden nach der Injektion des Diphtherietoxins konstatieren können. Schlayer[2]) hat allerdings bereits 12 Stunden post injectionem Blutdrucksenkung beobachtet.

Auch bei meinen Tieren hat sich fast stets eine deutliche Blutdrucksenkung etwa nach 12 Stunden gezeigt. Einmal (Tier XIII) habe ich sie bereits nach 6 Stunden feststellen können. Dabei möchte ich bemerken, dass meine Toxindosen etwa den Schlayerschen entsprachen. Wesentliche Unterschiede in bezug auf den Eintritt der Senkung zwischen subkutaner und intravenöser Injektion scheinen nicht vorzuliegen (vgl. folgenden Versuch, Tier XIII).

Versuche mit Seris diphtherischer Tiere.

I. Mit 6 Stunden-Serum[3]).

(Versuchstiere XIV und XV. — Entnahmetiere XVI und XIII.)

Tier XIII.
Gewicht 1700 g.

28. 1. 14 nachmittags 7 $^1/_2$ Uhr:
Puls 120,
Atmung 66,
Blutdruck 118—180,
Urin frei.

29. 1. 14 mittags 1 Uhr:
Blutdruck 118—180.
Erhält 1 ccm Diphtherietoxin (einfach) subkutan.
Abends bis 6 h 55′ Blutdruck 110—162 (Tier scheint munter.)
Urin: A —, Sediment —.

1) F. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 60. H. 1—6.
2) Schlayer und Hedinger, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 90. S. 1.
3) 6 Stunden-Serum = Serum eines Tieres, dem 6 Stunden vor der Blutentnahme Diphtherietoxin appliziert worden ist.

Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Dem Tier wird in der beschriebenen Weise Blut aus der Karotis gelassen. Serum (+) durch 5stündiges Zentrifugieren am nächsten Tage gewonnen.

Sektion.

Auf der Leber zahlreiche Cystizerken.
Nieren scheinen leicht hyperämisch.
Nebennieren o. B.
Herz und übrige Organe o. B.

Mikroskopisch.

Nieren (Hämatoxylin-Eosinschnitte): Stellenweise geringradige Schwellung der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen I. Ordnung und der Henleschen Schleifen. Hier und da Eiweiss im Lumen derselben. Glomeruli nicht nachweislich verändert.
Nebennieren (Sudanfärbung): Rinde sehr reich an anisotropen Lipoiden. Mark o. B.

Tier XVI.

Gewicht 2200 g.

3. 2. 14 nachmittags 7 Uhr:
Puls 120,
Atmung 30,
Blutdruck 120—188,
Urin frei.

4. 2. 14. Erhält mittags um 1 Uhr 0,7 ccm Diphtherietoxin (einfach) subkutan.

Abends 6 3/4 Uhr: Puls 120,
Atmung 34,
Blutdruck 120—185.

Tier ist munter, kein Durchfall.

Urin: A — (reicht zu weiteren Untersuchungen nicht aus), scheint milchig getrübt.

Aus der Karotis Blut in der beschriebenen Weise entnommen. Serum (—) am nächsten Tage durch Zentrifugieren gewonnen. (1 Gläschen Serum.)

Sektion: ohne Besonderheiten.

Das Serum des Tieres XVI wird am 5. 2. 14 übertragen auf die Tiere XIV und XV. Siehe dort.

Mikroskopisch.

Befund von Nieren und Nebennieren wie bei Tier XIII.

Tier XIV.

Gewicht 1750 g.

30. 1. 14 nachmittags 6 1/2 Uhr:
Puls 126,
Atmung 90,
Blutdruck 115—181,
Urin: frei.

I.

6 h 42′	Blutdruck 115—181
6 h 43′	Tier erhält 1 ccm des dem Tier XIII entnommen. [6 Stund.-Serum + [1])] Serums in die Ohrvene.
6 h 44′	Blutdruck 115—181
6 h 45′	„ 122—178
6 h 45′ 30″	„ 122—180
6 h 46′	„ 120—180
6 h 47′	„ 110—170
6 h 47′ 30″	„ 110—158
6 h 48′	„ 110—140
6 h 49′	„ 110—145
6 h 50′	„ 110—152
6 h 51′	„ 112—154
6 h 52′	„ 115—149
6 h 53′	„ 110—155
6 h 54′	„ 110—163
6 h 54′ 30″	„ 110—165
	Atmung 78, Puls 138.
6 h 55′	Blutdruck 120—176
6 h 56′	„ 120—180
6 h 57′	„ 120—180
6 h 58′	„ 120—182

II.

6 h 59′	1/2 ccm desselben Serums in die Ohrvene.
7 h	Blutdruck 110—173
7 h 30″	„ 120—170
7 h 1′	„ 120—172
7 h 2′	„ 130—182
	(Tier hat gezappelt.)
7 h 3′	Blutdruck 120—176
7 h 4′	„ 125—170
7 h 5′	„ 125—163
7 h 6′	„ 110—166
	Puls 138, Atmung 84.
7 h 7′	Blutdruck 110—175
7 h 10′	„ 120—181
7 h 11′	„ 110—170
7 h 12′	„ 120—180

III.

5. 2. 14 nachmittags 6 3/4 Uhr:
Puls 132,
Atmung 84.

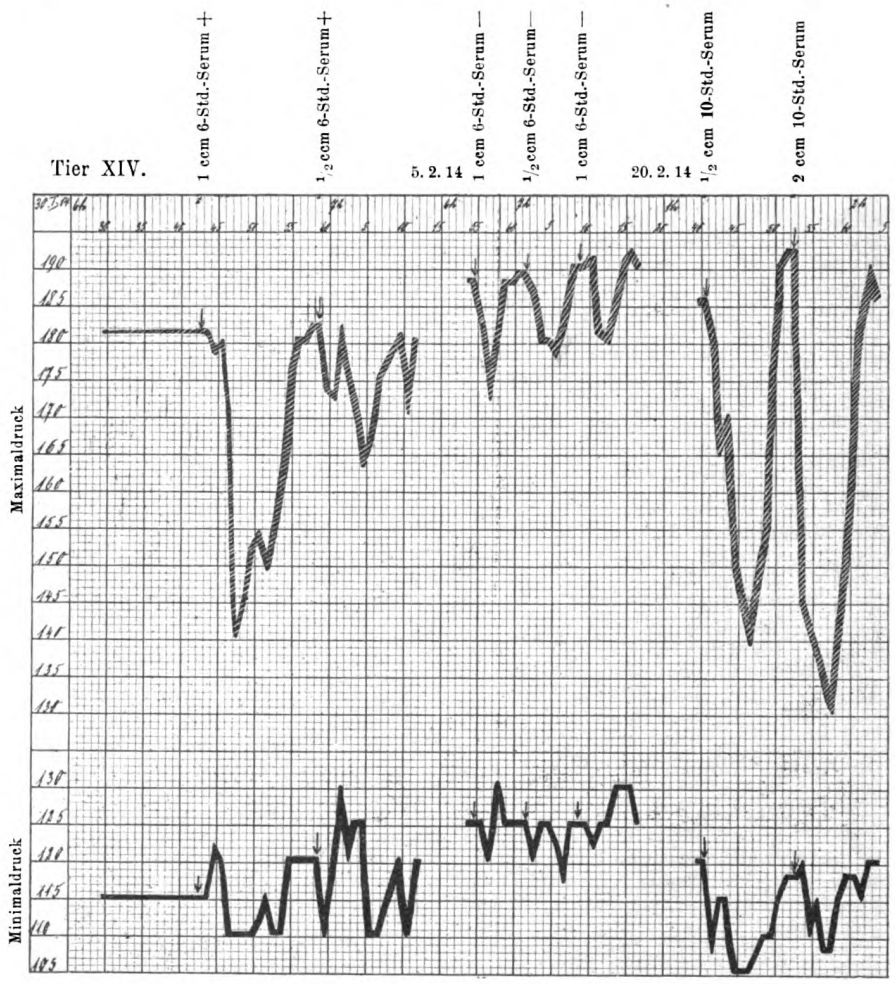
6 h 54′	Blutdruck 125—188
6 h 55′	1 ccm des dem Tier XVI [6 Stunden-Serum — [2])] entnommenen Serums i. d. Ohrvene.
6 h 55′ 30″	Blutdruck 120—172
6 h 56′	„ 125—182
6 h 57′	„ 120—172
6 h 57′ 30″	„ 130—182
6 h 58′	„ 130—180
6 h 59′	„ 125—188
7 h	„ 125—188
	Atmung 60, Puls 198.
7 h 1′	Blutdruck 125—189

IV.

7 h 2′	Injektion von 1/2 ccm desselben Serums in die Ohrvene.
7 h 3′	Blutdruck 120—186
7 h 4′	„ 125—180

1) Serum + = Serum, bei dessen Spender der Blutdruck bereits gesunken war.
2) Serum — = Serum, bei dessen Spender der Blutdruck noch nicht gesunken war.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



7 h 4′ 30″ Blutdruck 125—175
7 h 5′ „ 125—180
7 h 5′ 30″ „ 125—180
7 h 6′ „ 122—178
7 h 7′ „ 127—182
7 h 7′ 30″ „ 125—189
7 h 8′ „ 125—190
7 h 8′ 30″ „ 128—190

V.

7 h 9′ Injektion von 1 ccm desselben Serums in die Ohrvene.
7 h 10′ Blutdruck 125—195
(Tier zappelt ein wenig.)
7 h 11′ Blutdruck 122—191
7 h 11′ 30″ „ 125—190
(Tier ruhig.)
7 h 12′ Blutdruck 125—181
7 h 13′ „ 125—180
7 h 14′ „ 130—185
7 h 14′ 30″ „ 125—186
7 h 15′ „ 130—191
7 h 16′ Blutdruck 130—192
Puls 150,
Atmung 84.
7 h 17′ Blutdruck 125—190

6. 2. 14. Tier munter. Urin frei.
16. 2. 15. Tier munter.
Urin: A +.
Sediment: sehr viel Salze, Erythrozyten +, Leukozyten ±, Zylinder —.

Tier XV.

Gewicht 2000 g.

30. 1. 14 nachmittags 7 h 24′:
Puls 192,
Atmung 42,
Urin frei,
Blutdruck 115—185.

I.

Erhält 7 h 25′ ¼ ccm des dem Tier XIII entnommenen (6 Stunden-Serum +) Serums in die Ohrvene.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

7 h 26′ Blutdruck 120—185
7 h 27′ „ 120—180
7 h 28′ „ 120—170
7 h 29′ „ 120—178
7 h 30′ „ 110—175
7 h 31′ „ 120—180
7 h 31′ 30″ „ 120—186
7 h 32′ „ 120—186
7 h 33′ „ 120—192
7 h 34′ „ 118—193
7 h 34′ 30″ „ 120—190
7 h 35′ „ 130—195
7 h 36′ „ 130—190
7 h 37′ „ 130—190
7 h 38′ „ 130—190
7 h 39′ „ 115—188

II.

7 h 40—42′ = 2 ccm desselben Serums in die Ohrvene.
7 h 43′ Blutdruck 120—168
7 h 44′ „ 120—158
7 h 44′ 30″ „ 120—151
7 h 45′ „ 120—150
7 h 45′ 30″ „ 115—149
7 h 46′ „ 115—150
7 h 47′ „ 115—154
7 h 48′ „ 120—161
7 h 48′ 30″ „ 115—160
7 h 49′ „ 110—170 (zappelt)
7 h 49′ 30″ „ 115—176
7 h 50′ „ 120—190
7 h 51′ „ 120—196
7 h 52′ „ 120—192
7 h 53′ „ 120—196
7 h 54′ „ 120—190
7 h 55′ „ 120—190

III.

31. 1. 14 mittags $1^1/_2$ Uhr:
Blutdruck 115—181,
Puls 124,
Atmung 32.
1 h 36′ Blutdruck 115—181
1 h 37′ 3 ccm desselben Serums (inzwischen auf Eis aufbewahrt, Serum vollständig klar und geruchlos) in die Ohrvene.
1 h 38′ Blutdruck 110—158
1 h 39′ „ 105—141
1 h 39′ 30″ „ 105—136
1 h 40′ Blutdruck 95—131
1 h 40′ 30″ „ 115—146
1 h 41′ „ 85—152
1 h 41′ 30″ „ 110—162 (zappelt)
1 h 43′ „ 118—181
1 h 44′ „ 118—182
1 h 45′ „ 120—180
1 h 46′ „ 120—178 (zappelt)
1 h 47′ „ 120—185
1 h 48′ „ 120—186
1 h 49′ „ 120—185
1 h 50′ „ 110—181

IV.

5. 2. 14 nachmittags 7 h 20′:
Puls 138,
Atmung 30.
7 h 26′ Blutdruck 120—189
7 h 27′ 2 ccm des dem Tier XVI (6 Std.-Serum—) entnommenen Serums in die Ohrvene.
7 h 28′ Blutdruck 128—180
7 h 29′ „ 130—188
7 h 30′ „ 125—185
7 h 31′ „ 130—180
7 h 32′ „ 130—180
7 h 33′ „ 120—162
7 h 34′ „ 125—158
7 h 35′ „ 130—165
7 h 36′ „ 125—168
7 h 36′ 30″ „ 125—184
7 h 37′ „ 128—188
7 h 38′ „ 128—191
Puls 140, Atmung 36.
7 h 39′ Blutdruck 130—190
7 h 39′ 30″ „ 125—182
7 h 40′ „ 128—189
13. 2. Tier morgens tot aufgefunden.

Sektion:
Lungen: Ausgedehnte Miliartuberkulose.
Leber: Einzelne Miliarknötchen.
Milz: Ohne Besonderheiten.
Magen: Stark gefüllt.
Nieren: Makroskopisch?
Nebennieren: Ohne Besonderheiten.
Urin: A —?
Sediment: Nicht ausreichend.

Mikroskopisch:
Nieren (Hämatoxylin-Eosinschnitte): o. B.

Das Serum des Tieres XIII, dem 1 ccm eines einfachen Diphtherietoxins subkutan appliziert worden ist, zeigt bereits 6 Stunden nach der Applikation eine ziemlich deutliche Blutdrucksenkung (18 cm). Es wurde sofort entblutet. Sein Serum nenne ich 6 Stunden-Serum.

Dieses auf die Tiere XIV und XV übertragene 6 Stunden-Serum, das, wie gesagt, von einem Tiere stammt, bei dem selbst bereits durch das Diphtherietoxin eine Blutdrucksenkung eingetreten war, bewirkt bei der Uebertragung in den verschiedenen Dosen ebenfalls deutliche Senkungen:

A. Bereits $^1/_4$ ccm Serum lässt bei der Uebertragung eine Blutdrucksenkung eintreten (Beginn der Senkung 2 Minuten nach der Injektion).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Sie beträgt allerdings nur D[1]) = 15 cm, ist aber immerhin doch sichtlich stärker als es bei der Uebertragung einer gleich geringen Menge von Normalserum der Fall sein würde (s. S. 158). Die Tiefe ist 3 Minuten nach der Injektion erreicht.

Verharrungsfrist des Blutdrucks auf derselben 1 Minute. $3^1/_2$ Minuten nach Beginn des Anstiegs hat die Kurve die alte Höhe erreicht, um dann für einige Minuten über sie hinauszuschiessen. Allmählich stellt sie sich aber auf die Druckhöhe ein, die vor der Injektion bestand.

B. $^1/_2$ ccm desselben Serums löst bei Tier XIV etwa die gleiche Wirkung aus. D = 12 cm. Beginn der Senkung 1 Minute nach der Injektion.

C. Bei 1 ccm (Tier XIV) Serum beträgt die Senkungstiefe D = 41 cm H_2O. Beginn der Blutdrucksenkung 4 Minuten nach der Injektion.

Verharrungsfrist in der extremen Tiefe 1 Minute. Darauf relativ schneller Anstieg. 8 Minuten nach Beginn desselben ist die alte Höhe erreicht.

D. 2 ccm desselben Serums haben bei Tier XV etwa die gleiche Senkungstiefe wie 1 ccm bei Tier XIV bewirkt. D hier = 39 cm. Nur dass der Blutdruck hier sofort nach der Injektion zu fallen anfängt und 3 Minuten später bereits die tiefste Tiefe erreicht hat, während dort erst 4 Minuten post injectionem die Senkung beginnt.

Die Verharrungsfrist in der Tiefe beträgt auch hier etwa 1 Minute. Darauf schneller Anstieg. 4 Minuten nach Beginn desselben ist die alte Druckhöhe erreicht.

E. 3 ccm desselben Serums bewirken eine Senkungstiefe von D = 50 cm. Die Senkung tritt auch hier sofort nach der Injektion ein. Dieser sofortige Senkungsbeginn scheint also lediglich den grösseren Serumdosen vorbehalten zu sein.

Verharrungsfrist des Blutdrucks in der extremen Tiefe ebenfalls etwa 1 Minute. Darauf schneller Aufstieg. Etwa 2 Minuten nach Beginn desselben ist die alte Druckhöhe erreicht.

Während also bei den Versuchen mit dem 6 Stunden-Serum die Grösse der injizierten Serumdosis einen gewissen Einfluss auf den Grad der Blutdrucksenkung hat, ist sie auf den Beginn der Senkung, auf die Verharrungsfrist desselben in der Tiefe sowie auf die Anstiegsdauer bis zur alten Höhe hinauf ohne deutlichen Einfluss. Vielleicht beruht dieser Umstand auf einer besonders schnellen Zersetzung bzw. Ausscheidung des eingeführten Serums.

Entnahmetier XVI. Das Tier XVI, das im Gegensatz zum Tier XIII nur 0,7 ccm einfachen Diphtherietoxins subkutan erhalten hatte, zeigt 6 Stunden nach der Applikation selbst noch keine Blutdrucksenkung. Das dem Tier zu dieser Zeit entnommene Serum hat nun, wie die nach-

1) D = Distanz zwischen höchster Höhe des Blutdrucks vor der Seruminjektion und tiefster Tiefe nach derselben.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

stehenden Tabellen zeigen mögen, bei der Uebertragung eine sichtlich geringere blutdruckherabsetzende Wirkung als das Serum des Tieres XIII.

Wenn man die folgenden mit dem Serum 16 hervorgerufenen Senkungstiefen, also

bei $^1/_2$ ccm Serum D = 14 cm,
„ 1 „ „ D = 16 bzw. 10 cm,
„ 2 „ „ D = 31 cm

mit den obigen vergleicht, und sich fernerhin den hier relativ verlangsamten Eintritt der Blutdrucksenkung z. B. bei Tier XV (IV) vergegenwärtigt, so wird man den Eindruck haben, dass im Serum 16 jene hypothetischen blutdruckherabsetzenden Substanzen noch nicht die Konzentration derer des Serums 13 erlangt haben. Offenbar stellt das Serum 16 eine Entwicklungsstufe dar, die sich bei längerer Einwirkungsdauer bzw. bei grösserer Toxindosis zur Wirkungsstärke des Serums 13 gesteigert hätte. Die Blutentnahme bei dem Tier XVI geschah eben in einem Augenblick, wo im Serum bereits blutdruckherabsetzende Substanzen aufzutreten im Begriffe waren, ohne dass deren Konzentration schon zu einer Herabsetzung des Gesamtblutdrucks bei dem betreffenden Tier genügte.

Auch die weiter unten bei Tier XII noch einmal vorgenommene Uebertragung von 2 ccm Serum von Tier XVI fällt etwa im gleichen Sinne aus wie dies bei den Tieren XIV und XV der Fall war. Bei Tier XII ist zwar die Senkungstiefe D dieselbe wie bei den anderen Tieren. Die Schwäche der Wirkung markiert sich hier aber deutlich in der ausserordentlich kurzdauernden, fast blitzartig auftretenden Senkung. Nur eine Minute hält sich der Blutdruck in der Tiefe, in der nächsten steht er bereits wieder auf der alten Höhe.

II. Versuche mit dem 10 Stunden-Serum.

(Versuchstiere XVIII und XXI. — Entnahmetiere XVII und XIX; dieselben erhielten subkutan 0,7 bzw. 0,9 ccm einfachen Toxins.)

Tier XVIII.

11. 2. 14 abends 7 $^1/_2$ Uhr:
Bis 7 h 27′ Blutdruck 128—192.

I.

7 h 28′ Injektion von 1 ccm Diphtherieserum (10 Stunden-Serum) von Tier XVII in die Ohrvene.
7 h 29′ Blutdruck 120—175
7 h 30′ „ 110—161
7 h 30′ „ 120—151
Atmung ruhig u. gleichmässig, Puls regelmässig.
7 h 31′ Blutdruck 105—143
7 h 31′ 30″ „ 115—148
7 h 32′ „ 120—150
7 h 32′ 30″ „ 110—161
7 h 33′ „ 125—176
7 h 34′ „ 120—179
7 h 34′ 30″ „ 120—176
7 h 35′ „ 115—183
7 h 36′ Blutdruck 128—192
7 h 37′ „ 125—192

II.

7 h 37′ 30′ Injektion von $^1/_2$ ccm desselben Serums in die Ohrvene.
7 h 38′ Blutdruck 120—179
7 h 38′ 30″ „ 118—168
7 h 39′ „ 118—159
7 h 40′ „ 110—159
7 h 40′ 30″ „ 115—161
7 h 41′ „ 105—159
7 h 41′ 30″ „ 105—170
7 h 42′ „ 128—180
7 h 43′ „ 118—192
7 h 44′ „ 120—180
7 h 44′ 30″ „ 125—188
7 h 45′ „ 128—192

III.

7 h 47′ Injektion von 2 ccm desselben Serums in die Ohrvene.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

7 h 48′ Blutdruck 118—178
7 h 49′ „ 115—151
7 h 50′ „ 90—120
7 h 50′ 30″ „ 75—102
7 h 51′ „ 90—120
7 h 52′ „ 90—128
7 h 52′ 30″ „ 115—148
7 h 53′ „ 105—150
7 h 54′ „ 100—155
7 h 54′ 30″ „ 130—178
7 h 55′ „ 125—181
7 h 57′ „ 125—186

IV.

12. 2. mittags: Puls 38,
Atmung 30.
Bis 1 h 44′ Blutdruck 125—192.
1 h 45′ Injektion von $^1/_2$ ccm desselben inzwischen auf Eis aufbewahrten völlig klaren und geruchlosen Serums in die Ohrvene.
1 h 46′ Blutdruck 112—179
1 h 47′ „ 125—173
1 h 47′ 30″ „ 90—138
1 h 48′ „ 95—147
1 h 49′ „ 105—154
1 h 49′ 30″ Atmung 30, Puls 138.
1 h 50′ Blutdruck 120—163
1 h 51′ „ 95—152
1 h 51′ 30″ „ 105—165
1 h 52′ „ 125—183
1 h 53′ „ 130—192
1 h 54′ „ 125—192

V.

1 h 55′ Injektion von $^1/_2$ ccm desselben Serums in die Ohrvene.
1 h 56′ Blutdruck 125—192
1 h 56′ 30″ „ 105—156
1 h 57′ Blutdruck 110—155
1 h 57′ 30″ „ 108—146
1 h 58′ „ 115—160
1 h 59′ „ 120—154
2 h „ 110—149
2 h 30″ „ 105—150
2 h 1′ „ 105—160
2 h 2′ „ 130—180
2 h 3′ „ 120—180
2 h 3′ 30″ „ 105—172
2 h 4′ „ 110—178
2 h 5′ „ 110—180
2 h 5′ 30″ „ 125—192
2 h 6′ „ 130—195

VI.

2 h 7′ Injektion von $^1/_2$ ccm desselben Serums in die Ohrvene.
2 h 8′ Blutdruck 125—180
2 h 9′ „ 118—165
2 h 10′ „ 105—150
2 h 11′ „ 110—160
Messung abgebrochen.
14. 2. morgens Exitus.

Sektion.

Organe im ganzen ohne Besonderheiten.
Niere: Rinde geschwollen, Grenze gegen das Mark deutlich. Mark hyperämisch.
Urin: A++.
Sediment: zahlreiche Erythrozyten, einige Leukozyten, keine Zylinder.

Tier XXI.

Gewicht 2000 g.

19. 2.
6 h 45′ Puls 144,
Atmung 76.
6 h 48′ Blutdruck 122—185,
Urin frei.
6 h 49′ Injektion v. $^1/_2$ ccm Diphtherie-Serum (Tier XIX = 10 Stunden-Serum) in die Ohrvene.
6 h 50′ Blutdruck 105—171
6 h 51′ „ 110—163
6 h 51′ 30″ „ 115—159
6 h 52′ „ 112—149
6 h 52′ 30″ „ 115—150
6 h 53′ „ 120—162
6 h 54′ Tier zappelt etwas.
6 h 55′ Blutdruck 120—179
6 h 57′ „ 130—188
6 h 58′ „ 120—190
6 h 59′ „ 120—187

II.

7 h Injektion von 1 ccm desselben Serums intravenös.
7 h 1′ Blutdruck 105—156
7 h 2′ „ 115—159
7 h 2′ 30″ „ 108—155
7 h 4′ „ 110—149
7 h 5′ „ 108—135
7 h 5′ 30″ „ 115—140
7 h 7′ „ 115—150
Puls 150,
Atmung 30, regelmässig.
7 h 8′ Blutdruck 110—165
7 h 9′ „ 118—178
7 h 10′ „ 125—185
7 h 11′ „ 125—189
7 h 12′ „ 122—189

III.

7 h 13′ Injektion von 2 ccm desselben Serums.
7 h 14′ Blutdruck 112—151
7 h 15′ „ 110—145
7 h 15′ 30″ „ 115—136
7 h 16′ „ 105—128
7 h 17′ „ 100—130
7 h 18′ „ 104—132
7 h 18′ 30″ „ 110—137
7 h 19′ „ 110—150
7 h 20′ Puls 132, regelmässig, gleichmässig,
Atmung 36, regelmässig.
7 h 21′ Blutdruck 110—170
7 h 22′ „ 120—186
7 h 23′ „ 125—190
7 h 24′ „ 122—190

20. 2. 14. Dasselbe inzwischen auf Eis aufbewahrte, vollkommen klare und geruchlose Serum wird auf Tier XIV übertragen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tier XIV.

1 h 40′ mittags:
Blutdruck 120—185,
Puls 132,
Urin frei,
Atmung 96.

1 h 41′ Injektion von ½ ccm desselben Serums.

1 h 42′	Blutdruck	108 – 179
1 h 43′	„	115—165
1 h 44′	„	115—169
1 h 45′	„	115—155
1 h 45′ 30″	„	105—149
1 h 47′	„	105—139
1 h 49′ 30″	„	110—155
1 h 50′	„	110—178
1 h 51′	„	115—190
1 h 52′	„	118—192

V.

1 h 53′ Injektion von 2 ccm desselben Serums.

1 h 53′ 30″	Blutdruck	110—152
1 h 54′	„	120—145
1 h 55′	„	110—141
1 h 56′	„	115—137
1 h 57′	„	108—132
1 h 58′	„	108—130
1 h 58′ 30″	„	110—130
1 h 59′	„	115—141
1 h 59′ 30″	„	115—149
2 h	„	118—158
2 h 1′	„	118—181
2 h 2′	„	115—186
2 h 3′	„	120—190
2 h 3·	„	120—186

Tier XVII.

Gewicht 2000 g.

10. 2. 14 nachmittags 7 Uhr:
Puls 132,
Atmung 42,
Blutdruck 120—180.

11. 2. 14 morgens 9 Uhr: 0,7 ccm Diphtherietoxin (einfach) subkutan,
Abends 7 Uhr: Blutdruck 120—170.
Tier munter.
Urin nicht zu erhalten.
Tier verblutet aus der Karotis.
Blut steril aufgefangen. Auf Eis gestellt.

Sektion:
Organe ohne Besonderheiten.
Blase leer.

Mikroskopisch:
Niere und Nebenniere wie bei Tier XIX.

Tier XIX.

Gewicht 1950 g.

17. 2.: Atmung 56,
Puls 138,
Urin: frei.
Blutdruck 125—190.

18. 2.· Erhält morgens um 8¾ Uhr 0,9 ccm Diphtherietoxin (einfach) subkutan.
Abends 7 Uhr: Tier munter.
Puls 156,
Atmung 48,
Blutdruck 105—167.
Urin: A +.
Sediment: Erythrozyten +++, Leukozyten +, Zylinder —.
Dem Tier wird das Blut aus der Karotis gelassen.

Sektion:
Makroskopisch ohne Besonderheiten.

Mikroskopisch;
Nieren (Hämatoxylin-Eosinschnitte): Hier und da geringgradige Schwellung der Epithelien in den gewundenen Harnkanälchen erster Ordnung und in den Henleschen Schleifen. Stellenweise Eiweiss im Lumen derselben. Glomeruli nicht nachweislich verändert.
Nebenniere; Rinde äusserst reich an anisotropen Lipoiden. Mark ohne Besonderheiten.

Bei den mit den 10 Stunden-Seris vorgenommenen Uebertragungen ist zunächst auffällig, dass die Blutdrucksenkung stets sofort nach der Seruminjektion eintritt, während in den vorigen Versuchen der Blutdruck sich meistens noch einige Minuten auf der Höhe hielt.

Die mit dem 10 Stunden-Serum erzielten Blutdrucksenkungen schwanken bei Injektion

von ½ ccm Serum D = zwischen 33 und 54 cm H_2O,
„ 1 „ „ D = „ 49 „ 52 „ „
„ 2 „ „ D = „ 61 „ 90 „ „

Die Verharrungsfrist des Blutdrucks in der extremsten Tiefe beträgt

bei ½ ccm Serum etwa . . . 1 Minute,
„ 1 „ „ . . . . . 1 „
„ 2 „ „ ebenfalls . . 1 „

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Der Aufstieg von der Tiefe bis hinauf zur Höhe des Blutdrucks vor der Injektion schwankt

bei $^1/_2$ ccm Serum zwischen . . . 2 und 5 Minuten,
„ 1 „ „ „ . . . 4 „ 5 „
„ 2 „ „ ebenfalls zwischen 4 „ 5 „

Die Grösse der injizierten Serumdosis hat also hiernach lediglich einen Einfluss auf die Tiefe der Senkung D, während die Verharrungsfrist des Blutdrucks in der Tiefe sowie die Anstiegsdauer desselben bis zur alten Höhe von ihr unabhängig sind.

Verhalten des Minimaldrucks siehe Protokoll.

III. Versuche mit dem 20 Stunden-Serum.

(Versuchstiere XI, XII, XXII. — Entnahmetiere X und XX; sie hatten 0,7 bzw. 0,8 g einfachen Diphtherietoxins subkutan erhalten.)

Tier X.

Gewicht 1450 g.

22. 1. 14: Puls 102,
Atmung 42,
Urin frei,
Blutdruck 112—177.

Erhält abends um 9 Uhr 0,7 ccm Diphtherietoxin (einfaches Toxin) subkutan.

23. 1. 14. Abends gegen 6 Uhr ist Tier moribund. Da ihm eine Kanüle in die Karotis eingeführt werden soll ante exitum, kann der Blutdruck nicht mehr gemessen werden. Tier verblutet aus einer unter sterilen Kautelen in die rechte Karotis eingeführten Kanüle. Blut aufgefangen, auf Eis aufbewahrt.

Am 24. 1. 14 Serum daraus durch vierstündiges Zentrifugieren gewonnen.

Urin: A +, S —, von eigenartig dunkelrötlicher ikterischer Färbung.

Sediment: Erythrozyten +, Leukozyten +, einige Reste von granulierten Zylindern.

Sektion:

Nieren: sehr blutreich, scheinen geschwollen, Rinde verbreitert.

Nebennieren: Grösse anscheinend normal, keine sicheren Blutungen makroskopisch.

Leber und Milz: sehr blutreich, sonst o. B.

Mikroskopisch.

Nieren (Hämatoxylin-Eosinschnitt) und Nebennieren wie bei Tier XX.

Tier XX (schwarz, Stehohren).

26. 2. 14 nachmittags $7^1/_4$ Uhr:
Puls 150,
Atmung 48,
Blutdruck 118—185.

Erhält abends 11 Uhr 0,8 ccm Diphtherietoxin (einfach) subkutan.

27. 2. 14 nachmittags $6^1/_2$ Uhr:
Puls 138,
Atmung 84,
Blutdruck 115—166.

Tier durch Verbluten getötet. Blut in der oben beschriebenen Weise aufgefangen.

Sektion.

Organe o. B.

Mikroskopisch.

Nieren (Hämatoxylin-Eosinschnitt): Hochgradige Schwellung und an zahlreichen Stellen deutliche Desquamation der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen und der Henleschen Schleifen. In den Lumina an zahlreichen Stellen Eiweiss. Glomeruli nicht nachweislich verändert.

Nebennieren: Starke Lipoidanhäufung in der Rinde. Mark o. B.

Tier XI (grau, grosses Tier).

Gewicht: 1800 g.

24. 1. 13: Puls 132.
Atmung 42,
bis 6 h 42′ Blutdruck 115—176,
Urin frei.

I.

6 h 43′ Injektion von 1 ccm Diphtherieserum von Tier X (21 Stunden-Serum) in die Ohrvene.
6 h 44′ Blutdruck 115—171
6 h 45′ „ 115—170
6 h 45′ 30″ „ 115—160
6 h 46′ „ 112—150
6 h 47′ „ 110—142
6 h 47′ 30″ „ 110—139
6 h 48′ „ 115—142
6 h 48′ 30″ „ 115—143
6 h 50′ „ 115—155
6 h 51′ „ 115—160
6 h 51′ 30″ „ 115—160

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

6 h 52′ Blutdruck 115—168
Atmung 42, Puls 96.
6 h 53′ Blutdruck 115—170
6 h 54′ „ 115—175
6 h 54′ 30″ „ 115—177
6 h 55′ „ 115—176
6 h 57′ „ 115—176

II.

6 h 58′ Injektion von $^1/_2$ ccm desselben Serums.
6 h 59′ Blutdruck 115—160
7 h „ 110—158
7 h 1′ „ 115—155
7 h 1′ 30″ „ 115—155
7 h 2′ „ 120—163
7 h 3′ „ 116—168
7 h 4′ „ 115—168
7 h 4′ 30″ „ 115—172
7 h 5′ „ 115—173
7 h 5′ 30″ „ 115—175
7 h 6′ „ 115—175
7 h 7′ „ 115—178
7 h 8′ „ 120—176
Messung abgebrochen!

26. 1. nachmittags:
Bis 6 h 57′ Blutdruck 120—175.
6 h 58′ Injektion von 1 ccm desselben Serums in die Ohrvene.
6 h 59′ Blutdruck 95—158
7 h „ 100—152
(Tier zappelt etwas)
7 h 2′ Blutdruck 115—151
7 h 3′ „ 105—140
7 h 4′ „ 120—148
7 h 5′ „ 110—150
7 h 5′ 30″ „ 110—158
7 h 6′ „ 110—160
7 h 7′ „ 105—148
Puls und Atmung gleich- und regelmässig.
7 h 8′ Blutdruck 115—160
7 h 9′ „ 100—160
Atmung 84, leicht unregelmäss., Puls 102.
7 h 10′ Blutdruck 115—163
7 h 11′ „ 120—172
7 h 12′ „ 100—162
7 h 13′ „ 105—169
7 h 13′ 30″ „ 100—165
7 h 14′ „ 115—168
7 h 14′ 30″ „ 120—170
7 h 15′ „ 100—178
7 h 18′ „ 120—183
7 h 20′ „ 115—179
Messung abgebrochen.

Urin: A —, S —.
25. 2. 14. Tier munter, nicht abgemagert. Urin frei.
27. 2. 14. Urin frei.

Tier XII.

Gewicht 1800 g.

24. 1. 14: Puls 114, Atmung 54,
bis 7 h 19′ Blutdruck 120—179.
Urin frei.

I.

7 h 19′ Injektion v. $^1/_4$ ccm Diphtherie-Serum von Tier X (21 Stunden-Serum) in die Ohrvene.
7 h 20′ Blutdruck 125—176
7 h 21′ „ 120—161
7 h 22′ „ 120—160
7 h 23′ „ 120—168
7 h 24′ „ 118—175
(Tier zappelt etwas)
7 h 25′ Blutdruck 115—179

II.

7 h 26′ Injektion von 2 ccm desselben Serums in die Ohrvene.
7 h 27′ Blutdruck 115—149
7 h 28′ „ 115—148
7 h 28′ 30″ „ 110—140
7 h 29′ „ 110—135
7 h 30′ „ 115—145
7 h 31′ „ 120—158
7 h 31′ 30″ „ 125—168
7 h 32′ „ 125—170
7 h 33′ „ 110—179
7 h 34′ „ 118—179
7 h 34′ 30″ „ 125—179
7 h 35′ „ 115—182
7 h 36′ „ 115—178
7 h 38′ „ 115—179

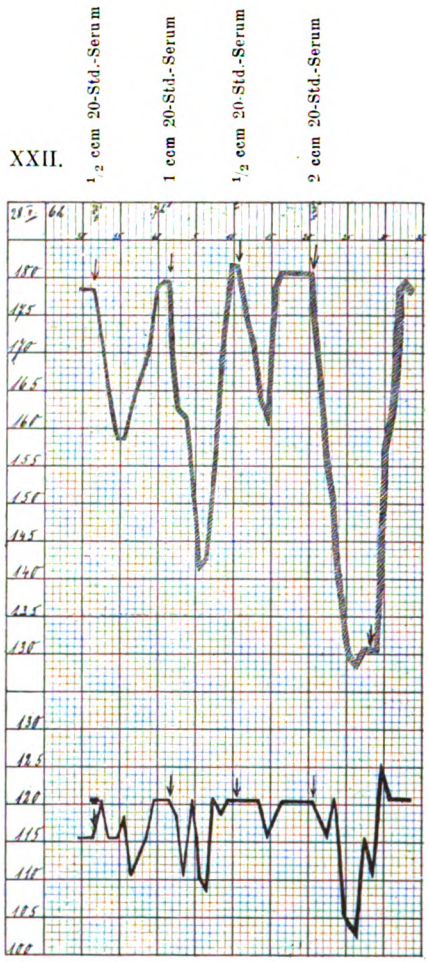
III.

6. 2. 14. Tier munter. Mittags $12^1/_2$ Uhr:
Puls 144,
Atmung 36,
Blutdruck 128—191.
Urin: A + (milchig getrübt)!
Sediment: Salze ++, Leukozyten +, Erythrozyten —, Zylinder —.
12 h 34′ Blutdruck 128—191
12 h 35′ Injektion v. 2 ccm Diphtherie-Serum von Tier XVI (6 Stund.-Serum —, etwa 40 Stunden alt — auf Eis aufbewahrt, Serum klar und geruchlos) in die Ohrvene.
12 h 36′ Blutdruck 120—150
12 h 37′ „ 130—178
12 h 38′ „ 120—180
12 h 39′ „ 120—175
12 h 39′ 30″ „ 120—186
12 h 40′ „ 130—190
12 h 41′ „ 128—190
12 h 41′ 30″ „ 130—191
Puls 144,
Atmung 120.
12 h 43′ Blutdruck 125—191
12 h 44′ „ 125—191
12 h 46′ „ 124—189
12 h 47′ „ 130—195
12 h 48′ „ 128—191

16. 2. 14. Tier munter, scheint stark abgemagert.
25. 2. 14. Tier munter.
Urin: A —, S —, Sed. —.
27. 2. 14. Tier munter. Durchfälle.
Urin: A —, S —, Sed. —.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tier XXII.



Tier XXII.

Gewicht 1900 g.

28. 2. nachmittags 6¾ Uhr:
Puls 132.
Atmung 36.
Urin frei.

I.

6 h 50′	Blutdruck	115—178
6 h 52′	Injektion v. ½ ccm Diphtherie-Serum (von Tier 20 = 20 Std.-Serum) in die Ohrvene.	
6 h 53′	Blutdruck	120—172
6 h 54′	„	115—163
6 h 54′ 30″	„	110—160
6 h 55′	„	115—158
6 h 56′	„	118—158
6 h 57′	„	110—163
	Tier zappelt, Puls 132.	
6 h 59′	Blutdruck	115—170
6 h 59′ 30″	„	115—175
7 h	„	120—178
7 h 1′	„	120—179

II.

7 h 2′	Injektion von 1 ccm desselben Serums intravenös.	
7 h 3′	Blutdruck	118—162
7 h 4′	„	110—161
7 h 4′ 30″	„	115—152
7 h 5′	„	120—152
7 h 5′ 30″	„	115—147
7 h 6′	„	110—141
7 h 7′	„	108—142
7 h 8′	„	120—156
7 h 8′ 30″	Blutdruck	112—165
7 h 9′	„	118—170
7 h 10′	„	120—181
7 h 10′ 30″	„	125 - 179

III.

7 h 11′	Injektion von ½ ccm desselben Serums.	
7 h 12′	Blutdruck	120—174
7 h 13′	„	120—170
7 h 14′	„	120—163
7 h 15′	„	115—160

Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

7 h 15′ 30″	Blutdruck	120—175	
7 h 16′	„	118—178	
7 h 17′	„	120—180	
	IV.		
7 h 21′	Injektion von 2 ccm desselben Serums, Atmung 48.		
7 h 23′	Blutdruck	115—156	
7 h 24′	„	120—150	
7 h 24′ 30″	„	110—140	
7 h 25′	„	105—136	
7 h 25′ 30″	„	100—130	
7 h 26′	„	103—129	
7 h 27′	Blutdruck	102—128	
7 h 27′ 30″	„	108—128	
7 h 28′	„	115—130	
7 h 28′ 30″	„	120—136	
7 h 29′	„	110—141	
	Puls 120. Atmung 30.		
7 h 30′	Blutdruck	125—156	
7 h 31′	„	120—162	
7 h 31′ 30″	„	120—176	
7 h 32′	„	120—178	
7 h 33′	„	120—179	
7 h 34′	„	120—178	

Bei den Versuchen mit dem 20 Stunden-Serum tritt die Blutdrucksenkung ziemlich schnell nach der Injektion auf, so dass die Art der Senkung in dieser Beziehung mehr den Verhältnissen beim 10 Stunden-Serum ähnlich ist.

Die mit dem 20 Stunden-Serum erzielten Blutdrucksenkungen betragen

bei $^1/_4$ ccm Serum D = 19 cm H_2O,
„ $^1/_2$ „ „ D = zwischen 19 und 21 cm,
„ 1 „ „ D = „ 35 „ 38 „
„ 2 „ „ D = „ 44 „ 52 „

Die Verharrungsfrist des Blutdrucks in der extremsten Tiefe beträgt

bei $^1/_4$ ccm Serum . . . . . $1^1/_2$ Minuten,
„ $^1/_2$ „ „ . . . . . 1—2 „
„ 1 „ „ . . . . . 1—2 „
„ 2 „ „ . . . . . 1—3 „

Die Zeit des Aufstiegs von der Tiefe bis hinauf zur Höhe des Blutdrucks von der Injektion beträgt

bei $^1/_4$ ccm Serum . . . . . 3 Minuten,
„ $^1/_2$ „ „ zwischen . . 1—4 „
„ 1 „ „ „ . . 2—6 „
„ 2 „ „ . . . . . 4 „

Auch hier besteht wie bei den Versuchen mit dem 6 und 10 Stunden-Serum lediglich ein Parallelismus zwischen Grösse der injizierten Serumdosis und Tiefe der Senkung, während die Verharrungsfrist des Blutdrucks in der Tiefe sowie dessen Anstiegsdauer bis zur Druckhöhe vor der Injektion von ihr vollständig unabhängig sind.

Den Verlauf der Kurve des minimalen Blutdrucks ist so wenig charakteristisch und ihre Senkungsbreite unter dem Einfluss des Serums so gering, dass auf ihre Besprechung verzichtet werden kann.

Die vorstehenden Versuche zeigen zunächst, dass das Serum mit Diphtherietoxin vergifteter Kaninchen bei der Uebertragung auf gesunde Tiere der gleichen Art im Gegensatz zu dem entsprechenden Normalserum eine deutlich blutdruckherabsetzende Wirkung hat. Die nähere Analyse dieser äusserst auffälligen Tatsache, auf welche meines Wissens bislang

Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

noch niemand hingewiesen hat, beweist, dass im Laufe der Diphtherievergiftung Substanzen im Serum auftreten, die mit dem Diphtherietoxin als solchem nicht identisch sind. Denn im Gegensatz zu ihm setzen sie den Blutdruck nicht allmählich, d. h. nach etwa 12 Stunden, sondern ganz akut herab. Dass das Diphtherietoxin als solches selbst in viel grösseren Quantitäten, als sie etwa im diphtherischen Serum vorhanden sein könnten, absolut keine akut blutdruckherabsetzenden Eigenschaften besitzt, ist oben gezeigt worden. In der Erwägung, es könnten eventuell gerade starke Verdünnungen von Diphtherietoxin durch Ausschliessung irgend einer hemmenden Komponente doch eine akute Blutdrucksenkung zur Folge haben, habe ich auch solche Untersuchungen vorgenommen. Ich habe aber auch bei $^1/_{32}$ der oben bezeichneten Diphtherietoxinmenge nach intravenöser Injektion in der nächsten Stunde keine Beeinflussung des Blutdrucks wahrgenommen. Wir werden also das Diphtherietoxin nur insofern verantwortlich machen dürfen, als es indirekt und allmählich zur Erzeugung und Abgabe blutdruckherabsetzender Substanzen in den Kreislauf — vielleicht auf dem Wege der inneren Sekretion — Veranlassung gibt.

Nun wird man bei der vielfach beschriebenen Affektion der Nebennieren bei experimentell erzeugter Diphtherie möglicherweise geneigt sein, die Erkrankung des Nebennierenmarkes mit der blutdruckherabsetzenden Eigenschaft des Diphtherieserums in ursächlichen Zusammenhang zu bringen.

Man könnte sich wohl vorstellen, dass der Erkrankung des Nebennierenmarks, speziell dem Auftreten von Blutungen und Nekrosen in ihm und der damit verbundenen Minderproduktion von Adrenalin ein relatives Ueberwiegen seiner Antagonisten entspricht. Dieser Auffassung aber steht entgegen, dass gerade beim Kaninchen im Gegensatz zum Meerschweinchen selbst bei den stärksten letalen Toxindosen an den Nebennieren anatomisch kaum irgend welche Veränderungen konstatiert werden konnten. Diese Befunde, die von A. Strubell[1]) und anderen erhoben worden sind, kann ich auf Grund meiner eigenen oben niedergelegten[2]) bestätigen.

Bietet auch das Fehlen nachweislicher anatomischer Veränderungen des Nebennierenmarkes allein natürlich noch keinen absoluten Beweis gegen die oben diskutierte Annahme, so wird sie vollends widerlegt durch die Untersuchungen einer ganzen Reihe von Autoren, die gerade

1) A. Strubell, Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1910. Bd. 65. H. 2.

2) Ich fand allein einen auffallenden Reichtum an anisotropen Lipoiden in der Rinde und zwar besonders stark ausgeprägt bei denjenigen Tieren, denen ich erst 20 Stunden nach der Vergiftung das Serum entnommen hatte. Aber der relative Reichtum an anisotropen Lipoiden, den ich auch bei normalen Kaninchen fand, beweist, dass ich es gerade mit einem an den genannten Lipoiden in ihrer Nebennierenrinde reichen Wurf zu tun hatte, so dass diesen Befunden keine besondere Bedeutung zukommt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

in den ersten Stunden der Diphtherieintoxikation übereinstimmend eine Funktionssteigerung der Nebennieren, d. h. eine Mehrproduktion von Adrenalin konstatieren konnten. Ehrmann[1]) konnte bei Kaninchen mit seiner Methode noch 15 Stunden nach der Toxininjektion im Nebennierenvenenblute erhöhten Adrenalingehalt nachweisen.

Tcheboksaroff[2]) kam bei seinen Versuchen an Hunden zu dem gleichen Ergebnis; er fand erst 48 Stunden nach der Vergiftung die Adrenalinsekretion unterhalb der Norm. Moltschanoff[3]), Bogomalez[4]), Sinibaldi[5]), S. Abramow[6]) und andere erhielten die gleichen Resultate. Diese Befunde dürften die Möglichkeit, dass die blutdruckherabsetzende Wirkung des Diphtherieserums auf einem Darniederliegen der Adrenalinproduktion beruhe, mit grosser Wahrscheinlichkeit aus der Diskussion ausscheiden lassen. Sollte einer oder der andere der genannten Autoren mit kleineren Toxindosen gearbeitet haben als ich, so würde dieses Plus an Giftmenge in meinen Versuchen ausgeglichen werden durch die weit geringere Zeit, die bei mir die Tiere, speziell die Nebennieren unter der Wirkung des Toxins standen. Schliesslich konnte ich, wie bereits oben auseinandergesetzt wurde, bereits 6 Stunden nach der Vergiftung des Tieres blutdruckherabsetzende Substanzen im Serum nachweisen, zu einer Zeit also, wo man noch keine weitgehenderen, selbst funktionellen Schädigungen der Nebennieren wird vermuten können. Dass auch die Hypophyse, an die man in diesem Zusammenhange ja ebenfalls denken kann, ebenso wenig wie die Nebenniere auf Grund anatomischer Veränderungen ätiologisch für die blutdruckherabsetzende Eigenschaft des diphtherischen Serums in Betracht gezogen werden kann, darf ich auf Grund folgenden, allerdings klinischen Falles annehmen: Es handelte sich um ein Kind unserer Klinik, das eine deutlich ausgesprochene zunehmende Blutdrucksenkung im Verlauf einer schweren Diphtherie hatte, an der es zugrunde ging. Eine Nephritis hatte nicht bestanden. Die genaue mikroskopische Untersuchung (Geh. Rat Aschoff-Freiburg) konnte an der Hypophyse nicht die geringsten anatomischen Veränderungen nachweisen.

Vielmehr lassen mich die Befunde Ehrmanns und der anderen oben genannten Autoren daran denken, dass das Diphtherietoxin, das im Anfang der Vergiftung auf die Nebennieren als Reiz und erst in den Finalstadien auf ihre Funktion lähmend wirkt, denselben Wirkungsmodus auch bei anderen Drüsen mit innerer Sekretion in vielleicht noch stärkerem Masse ausübt.

1) Ehrmann zit. nach Tscheboksaroff (s. unten).
2) Tscheboksaroff, Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 23.
3) Moltschanoff, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 76.
4) Bogonalez, Zieglers Beitr. 1905. Bd. 58.
5) Sinibaldi zit. nach Tscheboksaroff.
6) S. Abramow, Zeitschr. f. Immunitätsf. u. experim. Ther. Bd. 15. H. 1. Ref. Münchener klin. Wochenschr. 1912. S. 2827.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Vielleicht wird in diesem Sinne speziell an das Pankreas zu denken sein, dessen besonders stark blutdruckherabsetzende Eigenschaften hinlänglich bekannt sind.

Von besonderem Interesse aber wird meines Erachtens die Frage nach dem Angriffspunkt sein, von welchem aus die hypothetische Substanz im Diphtherieserum ihre Blutdruckherabsetzung besorgt. Da wir es hier mit einer akuten Senkung zu tun haben, wird diese Entscheidung möglich sein. Damit wird dann gleichzeitig gesagt werden können, ob diese Substanz ihre Blutdruckherabsetzung vom Vasomotorenzentrum aus bewirkt, wie dies zur Zeit fast allgemein für das Diphtherietoxin selbst angenommen wird oder nicht. So viel lässt sich aber schon jetzt annehmen, dass die Blutdruckherabsetznng bei Diphtherie, wenn überhaupt, so doch mindestens nicht allein auf eine primäre Schädigung des Herzmuskels zurückzuführen ist. So akut kann naturgemäss der Herzmuskel des Uebertragungstieres durch die im Serum enthaltene Substanz nicht lädiert werden. Der Angiffspunkt dieser akut wirkenden und für den Zustand der diphtherischen Blutdrucksenkung fraglos sehr wichtigen Substanz muss unbedingt an anderer Stelle liegen.

Neben der bisher behandelten blutdruckherabsetzenden Wirkung des Diphtherieserums überhaupt dürften meines Erachtens auch dessen quantitativ verschiedene Senkungseffekte von Interesse sein.

Vergleichen wir noch einmal die Wirkungsintensität der verschiedenen 3 Sera hinsichtlich der durch sie gesetzten Grösse von D, so ergibt sich, um es noch einmal kurz zusammenzufassen:

1. 6 Stunden-Serum.

bei $^1/_4$ ccm Serum Senkungstiefe D = 15 cm H_2
„ $^1/_2$ „ „ „ = 12 u. 14 cm H_2
„ 1 „ „ „ = 15 u. 16 cm H_2
(bei dem Entnahmetier noch keine Blutdrucksenkung)
und 41 cm (bei dem Entnahmetier schon Blutdrucksenkung vorhanden).
bei 2 ccm Serum Senkungstiefe D = 31 cm
(bei dem Entnahmetier noch keine Blutdrucksenkung)
und 39 cm (bei dem Entnahmetier schon Blutdrucksenkung vorhanden)
bei 3 ccm Serum Senkungstiefe D = 50 cm.

2. 10 Stunden-Serum.

bei $^1/_2$ ccm Serum D = 33 u. 36, 45 u. 46 und 46 u. 54 cm H_2O
„ 1 „ „ = 49 u. 52 cm H_2O
„ 2 „ „ = 61 u. 62 u. 90 cm H_2O.

3. 20 Stunden-Serum.

bei $^1/_4$ ccm Serum D = 19 cm H_2O
„ $^1/_2$ „ „ = 19 u. 20 u. 21 cm H_2O
„ 1 „ „ = 35 u. 37 u. 38 cm H_2O
„ 2 „ „ = 44 u. 52 cm H_2O

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Der Vergleich dieser Zahlen ergibt die bemerkenswerte Tatsache, dass die blutdruckherabsetzende Wirksamkeit des Serums von Diphtherietieren zu verschiedenen Zeiten des Vergiftungszustandes eine verschiedene ist. Bei unseren 3 Serumreihen stellt ohne Zweifel das 10 Stunden-Serum den Höhepunkt der Wirksamkeit dar. Dies tritt besonders illustrativ bei den Versuchen mit dem $^1/_2$ ccm Serum zu Tage, wo die Senkungskurve bei den verschiedenen Seris sich von der Durchschnittszahl 13 über 45 nach 20 bewegt. In ähnlichem Sinne fallen auch die übrigen Versuche aus.

Ich glaube diesem Umstande eine ganz besondere Bedeutung beimessen zu dürfen. Ist es doch ausserordentlich auffällig, dass die blutdruckherabsetzende Wirkung des Diphtherieserums nach Ueberschreitung eines zeitlich festgesetzten Kulminationspunktes allmählich mehr und mehr abnimmt. Wie ist dieser Umstand mit der allgemein bekannten und von mir selbst häufig beobachteten Tatsache zu vereinbaren, dass der Blutdruck des diphtherischen Entnahmetieres selbst entsprechend der Dauer der Toxineinwirkung immer mehr und mehr sinkt, um schliesslich gegen Ende des Lebens zu ganz minimalen Werten reduziert zu werden. Eine Erklärung dieses Phänomens vermag ich zur Zeit nicht zu geben. Es scheint mir allerdings naheliegend, von einem bestimmten Zeitpunkt der Vergiftung an das Auftreten irgend einer Substanz im Blutserum des intoxizierten Tieres anzunehmen, die als ein der Blutdrucksenkung entgegen wirkender, kompensierender Faktor anzusehen ist.

Zu denken wäre da z. B. an die Erkrankung der Niere. Unter der Wirkung des Diphtherietoxins entwickelt sich eine Schädigung des Nierenparenchyms. Es ist uns geläufig, bei experimentell erzeugten, insbesondere tubulären Nephritiden ein Steigen des Blutdrucks zu beobachten, dem, wie ich oben für die Uran- und Chromnephritis gezeigt habe, auch eine Steigerungstendenz des Blutserums der betreffenden Tiere entspricht. Da die Diphtherienephritis wenigstens anatomisch ebenfalls in die Kategorie der tubulären Nephritiden gehört, werden wir auch hier an ähnliche Vorgänge denken. Ich möchte glauben, dass wir in der Nephritis oder den sie begleitenden Faktoren jenen kompensierenden Faktor haben.

Die Nieren sind erst 20 Stunden nach der Injektion des Toxins anatomisch ausgesprochen verändert. Die Glomeruli[1]) erscheinen intakt, aber an den gewundenen Harnkanälchen und den Henleschen Schleifen zeigen sich ziemlich hochgradige Veränderungen in Form von starken Schwellungen

1) Schlayer u. Hedinger (l. c.) haben allerdings schon nach 12 Stunden deutliche Erscheinungen einer Schädigung der Glomeruli festgestellt. Ich möchte, obgleich ich an ihnen auch nach 20 Stunden keine gröberen Veränderungen nachweisen konnte, trotzdem nicht an ihre vollständige Intaktheit glauben, da ich im Harnsediment schon nach 10 Stunden auffallend reichliche Mengen von roten Blutkörperchen bei geringgradiger Zylindrurie vorfand. Offenbar bestand schon zu dieser Zeit eine abnorme Durchlässigkeit der Gefässwandungen in den Glomerulis.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

der betreffenden Epithelien mit deutlicher Desquamation derselben, reichlicher Eiweissausfüllung der Lumina der Tubuli contorti, Erscheinungen, die in ihrer Gesamtheit das Bild der parenchymatösen Nephritis darstellen[1]). Zu dieser Zeit ist die blutdruckherabsetzende Kraft des betreffenden Serums gerade stark im Abnehmen begriffen. Sie steht in dieser Beziehung etwa auf der Höhe des 6 Stunden-Serums, bei dessen Entnahmetier die Veränderungen der Nieren noch so gering sind, dass sie auf die Blutdruckwirkung des Serums jedenfalls ohne Einfluss sind. Zwischen den anatomischen Nierenveränderungen des 6 und 10 Stunden-Tieres bestehen andererseits noch keine wesentlicheren Differenzen. Bei beiden finden wir an den Epithelien der Hauptstücke und der Henleschen Schleifen gerade die ersten, im ganzen geringfügigen Schwellungen der Epithelien ohne irgend welche Desquamation derselben und hier und da etwas Eiweiss im Lumen der gewundenen Kanälchen. Bei diesen beiden scheidet also die Niere als kompensierender Faktor aus, und das eine repräsentiert, ohne dass ein komplizierender Prozess dazwischen tritt, einfach ein weiteres Entwicklungsstadium des ersteren. Dass mit dem Eintritt der anatomisch nachweisbaren Nierenveränderung — und das dürfte jedenfalls das Wesentliche sein — nun auch die Störung der Nierenfunktion Hand in Hand geht, ist naheliegend. Nach der Schlayerschen[2]) Mitteilung ist denn auch das erste Auftreten einer starken funktionellen Beeinträchtigung der Niere in Form wesentlich gestörter Diurese 12 Stunden nach der Toxininjektion zum ersten Mal nachweisbar. Auch dieser Umstand wird für meine Vermutung in Betracht gezogen werden müssen, dass sich nämlich im 20 Stunden-Serum auf Grund der gestörten Ausscheidungsfähigkeit der inzwischen erkrankten Niere jene Substanzen angehäuft haben, die der blutdruckherabsetzenden Eigenschaft des Serums entgegenwirken.

Dass bei dem durch das Diphtherietoxin stark geschwächten Serumspender selbst die Nephritis nicht auch als blutdrucksteigernder, die primäre Senkung kompensierender Faktor wirkt, erklärt sich leicht aus der erheblichen Herzschwäche der Tiere. Sie sind ja in den Stadien, wo die nephritische Blutdrucksteigerung etwa in Erscheinung treten könnte, meistens moribund. Ganz anders liegen die Verhältnisse natürlich bei dem gesunden, kräftigen Uebertragungstier. Bei ihm können die verschiedenen Wirkungsgrade des Serums manifest werden, ohne dass Herzschwäche, Gefässalterationen oder ähnliche Vorgänge das Bild trüben.

Ich möchte allerdings an dieser Stelle betonen: Ob die im Laufe der Vergiftung auftretende und allmählich immer stärker werdende

---

1) Ich hatte mich bei Durchsicht der mikroskopischen Präparate der wertvollen Unterstützung des Herrn Kollegen M. Landau, erstem Assistenten am pathologischen Institut in Freiburg zu erfreuen, dem ich auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen möchte.

2) Schlayer l. c.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nephritis nun tatsächlich jener kompensierende Faktor ist, von dem ich eben sprach, bleibt natürlich unbewiesen. Zweifelhaft aber erscheint mir jedenfalls die Annahme Schlayers, der in seiner Arbeit über toxische Nephritis von der Diphtherienephritis annimmt, sie ginge wie die vaskulären Nephritiden mit einer Senkung des Blutdrucks einher. Hätte die Diphtherienephritis als solche von sich aus tatsächlich noch blutdruckherabsetzende Eigenschaften, so müsste sich im Serum dieser Tiere beim Stärkerwerden der Nephritis die blutdruckherabsetzende Kraft dieser Nephritis mit der durch die Diphtherie allein bedingten zu einer stärkeren, nicht aber zu einer schwächeren Wirkung kombinieren. Es wäre ja immerhin auch sonderbar, dass die Diphtherienephritis, obgleich sie anatomisch tubulären Charakters ist, also etwa der Sublimat- oder Chromnephritis nahesteht, wenn schon keine Steigerung, so gar eine Senkung des Blutdrucks bewirken sollte.

Zusammenfassung.

Das Serum von Kaninchen, die mit Diphtherietoxin akut vergiftet worden sind, setzt bei Uebertragung auf gesunde Kaninchen den Blutdruck derselben akut herunter.

Normales Serum ist bei der gleichen Versuchsanordnung wirkungslos. Serum von uran- bzw. chromnephritischen Kaninchen wirkt bei Uebertragung auf Tiere, bei denen durch Diphtherietoxin der Blutdruck gesunken ist, deutlich blutdrucksteigernd.

Der Grad der blutdruckherabsetzenden Kraft ist bei den verschiedenen diphtherischen Seris verschieden je nach der Dauer, die das Entnahmetier unter der Wirkung des Toxins gestanden hat. Bei 10 Stunden etwa hat er seinen Höhepunkt erreicht, bei 20 Stunden ist er bereits deutlich im Abnehmen begriffen. Mit der Dauer der Einwirkung des Toxins wird bei den Entnahmetieren die durch das Gift bedingte Nierenschädigung stärker. Nach 20 Stunden sind die histologischen Veränderungen der Niere weit ausgesprochener als nach 10 Stunden. Möglicherweise stellt die Nephritis einen der Blutdrucksenkung entgegen wirkenden, gleichsam kompensierenden Faktor dar. Jedenfalls scheint die Diphtherienephritis als solche von sich aus den Blutdruck nicht herabzusetzen, da sich ihre Wirkung sonst zu der durch das Diphtherietoxin allein bedingten zu einem stärkeren, nicht aber zu einem schwächeren Senkungseffekte des betreffenden Serums kombinieren müsste.

Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

XI.

Aus der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses in Augsburg (früherer Oberarzt: Dr. L. R. Müller).

Ueber den Einfluss des Nervensystems auf den Pigmentgehalt der Haut.

Von

Dr. **Fritz Nehl,**

früher Volontärassistent am Krankenhause Augsburg, jetzt Augenarzt in Bremen.

So sehr unsere Kenntnisse von der Pigmentbildung in der Haut durch eine Reihe von neueren Arbeiten, insbesondere durch die Studien von Meirowsky (48) gefördert wurden, so wird dadurch doch fast nur die formale Genese berührt. Ueber die kausale Genese, das übergeordnete Agens, welches die Zellen zur Pigmentbildung veranlasst, wissen wir noch recht wenig.

Dass chemische, thermische, mechanische Einflüsse und vor allem Licht auch ohne Vermittlung des Nervensystems Pigmentierungen der Haut hervorrufen, ist genügend bekannt.

Zweifellos kommen jedoch daneben für die Pigmentbildung auch noch nervöse Einflüsse in Betracht.

Bei Fischen und Amphibien steht der Pigmentapparat auf einer ungleich höheren Stufe als beim Menschen. Er hat dort häufig die Aufgabe, das Tier durch Anpassung an die Farbe der Umgebung seinen Feinden und seiner Beute gegenüber möglichst unkenntlich zu machen.

Hier haben sich auch leicht enge Beziehungen zwischen Pigmentierung und Nervensystem nachweisen lassen. Kammerer (37) zeigte beim Salamander, dass sowohl der Feuchtigkeitsgehalt wie auch die Farbe der Umgebung einen Einfluss auf die Pigmentierung ausüben und zwar in verschiedener Weise. Während die „Feuchtwirkung" darin besteht, dass bei grossem Feuchtigkeitsgehalt der Umgebung innerhalb der dunklen Hautpartien helle, bei Trockenheit in den hellen dunkle Flecke entstehen, vergrössert die Farbe der Umgebung die dunklen oder hellen Flecke durch Vermehrung oder Verminderung des dunklen Pigments, je nachdem die Umgebung heller oder dunkler gefärbt ist. Bei geblendeten Salamandern tritt nur eine „Feuchtwirkung", aber keine „Farbwirkung" ein. Daraus folgt, dass die Farbwirkung nur durch Vermittlung des Auges, d. h. dessen perzipierenden nervösen Elementen stattfindet, von diesen wird die Erregung auf die Zentralorgane und weiter auf die peripherischen, zu den Chromatophoren führenden Nerven übertragen.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Für diese Vermutung spricht auch eine andere Versuchsanordnung. Schneidet man Hautstücke aus und transplantiert sie an andere Stellen, so äussert sich zunächst nur die Feuchtwirkung, erst nach längerer Zeit die Lichtwirkung. Die Feuchtwirkung, die offenbar wenig oder gar nicht vom Nervensystem abhängt, kann schon stattfinden, wenn das Gewebe wieder genügend ernährt, d. h. hinreichend mit Blutgefässen versorgt ist, die Lichtwirkung jedoch, für die eine normale Nervenleitung Bedingung ist, erst mit der Herstellung der Innervation, die stets später erfolgt als die Blutversorgung. Beim Axolotl stellte Baback (2) nach Blendung ein umgekehrtes Verhalten der Hautfärbung dem Licht gegenüber fest; während Tiere mit gesunden Augen im Lichte hell, im Dunkeln dunkel wurden, nahmen geblendete Tiere die entgegengesetzten Färbungen an.

Studien über die Pigmentverhältnisse bei Fischen (Cyprinoiden und Salmoniden) führten zu ähnlichen Resultaten [Frisch (26)]. Blinde Cyprinoide (Pfrillen und Karauschen) verlieren die Fähigkeit, ihre Farbe der Umgebung anzupassen; auf beiden Augen geblendete Salmoniden (Forellen und Saiblinge) werden dunkler; bei Blendung eines Auges wird nur die entgegengesetzte Körperseite dunkler. Also auch hier Abhängigkeit der Pigmentierung vom Auge und vom Nervensystem!

Bei Pfrillen und Forellen hat Frisch (26) am Vorderende des verlängerten Markes auch ein Zentrum für die Kontraktion der Pigmentzellen nachgewiesen, dessen Erregung Pigmentballung, dessen Zerstörung Erschlaffung der Pigmentzellen zur Folge hat. Den anatomischen Nachweis einer direkten Verbindung von Pigment und Nerven brachten Eberth und Bunge (22). Sie sahen nach Bleichung des Pigments mittels Chlorwassers bei bestimmten Pigmentzellen von Fischen Nervenfasern direkt an die Zellen herantreten und mit Endplättchen darin endigen. Ferner beschreibt Ballowitz (8) an den elektrischen Organen beim Torpedo Nervenendigungen, die mit dem Protoplasma, nicht mit dem Kern der Chromatophoren in Verbindung stehen.

Der anatomische Nachweis einer besonderen Innervation der Pigmentzellen ist natürlich der sicherste Beweis für die Abhängigkeit der Pigmentierung von nervösen Einflüssen. Er ist jedoch bereits bei Amphibien nicht mehr gelungen, geschweige beim Menschen. Es kann daher Schlüssen, die aus den Pigmentverhältnissen bei niederen Tierstufen eine Anwendung auf den Menschen herleiten, der Vorwurf theoretischer Spekulation nicht erspart bleiben. In Anbetracht der Tatsache jedoch, dass die meisten Gebilde unseres Organismus sich in ihrer Entwicklung bis in niedere Tierstufen verfolgen lassen, ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass der Pigmentapparat des Menschen von früheren Entwicklungsstufen seinen Ausgang genommen hat, dass er nichts anderes ist als ein rudimentäres Ueberbleibsel.

Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Wenden wir uns nun unserem eigentlichen Thema, dem Einfluss des **menschlichen** Nervensystems auf die Pigmentverschiebungen in der Haut zu.

Die bekannteste Erscheinung, über die auch von Laien oft berichtet wird, ist das Ergrauen der Haare nach schweren seelischen Erschütterungen und nach angreifenden Sorgen.

Freilich muss man solchen Beobachtungen und Behauptungen mit kritischem Zweifel gegenübertreten. Kann es sich doch in solchen Fällen um ein vorzeitiges Ergrauen aus unbekannten Ursachen, vielleicht infolge von hereditärer Belastung mit Canities praecox handeln.

Besonders vorsichtig zu beurteilen sind die Mitteilungen von „plötzlichem" Ergrauen der Haare.

So erzählt Parry (54), dass ein indischer Soldat der englischen Armee, der zur Aburteilung vorgeführt wurde, innerhalb einer halben Stunde (!?) unter seinen Augen ergraut sei.

Doch sind von durchaus ernster Seite solche Fälle eingehend mitgeteilt und wissenschaftlich begründet worden. Eine Arbeit über das „plötzliche Ergrauen der Haupthaare" verdanken wir dem Physiologen Landois (43) (Virchows Archiv, 1866, Bd. 35).

Bei einem 34jährigen Trinker, der wegen Delirium tremens in die medizinische Klinik zu Greifswald eingeliefert wurde und der an schreckhaften Halluzinationen mit schweren Angstzuständen litt, ergrauten, wie ärztlich (Prof. Moser) festgestellt wurde, „über Nacht" Kopf- und Barthaare. Als Patient nach Ablauf des Deliriums und nach dem ersten erquickenden Schlaf sich vor dem Spiegel kämmen wollte, rief er erschrocken aus: „Ach Gott, mir sind die Haare grau geworden." Nach den mikroskopischen Untersuchungen von Landois ist es nicht zum Schwund des Farbstoffes, sondern zur Entwicklung reichlicher Luftbläschen im Haarschaft gekommen, welch letztere dem Haare trotz seines erhaltenen Pigments eine vorwiegend weisse Farbe gaben. Die Haare waren in ihrer ganzen Ausdehnung von der Wurzel bis zur Spitze weiss geworden. Die Luftbläschen lagen sowohl in der Marksubstanz als auch in der Kortikalschicht der Haare. Landois schreibt: „Es lehrt also dieser Fall, dass bei dem plötzlichen Ergrauen das Haar ganz andere Veränderungen erleidet als bei dem allmählichen. Bei dem plötzlichen Ergrauen behält das Haar sein Pigment bei, und die helle Farbe rührt davon her, dass eine reichliche Entwicklung der Luftbläschen im Haarschaft vor sich geht, bei dem allmählichen Ergrauen verschwindet das Pigment. Landois zweifelt nicht daran, dass in den Fällen von plötzlichem Ergrauen „ein Einfluss seitens des Nervensystems vorwaltet".

Einen wertvollen und ernst zu nehmenden Beitrag liefert auch Baelz (6), der auf der Versammlung der deutschen anthropologischen Gesellschaft über seine Beobachtung berichtet.

Eine 30jährige Frau, die er beim letzten Male mit dunklen Haaren gesehen hatte, kam nach einem halben Jahre mit weissen Haaren in seine Sprechstunde. Sie erzählte, dass sie während eines Schiffsunglücks, bei dem sie, den Tod für sich und für ihr Kind vor Augen, vom Schiff ins Meer sprang, in einer Nacht weiss geworden sei. Baelz (6) erwähnt ausdrücklich, dass die Haare in ihrer ganzen Länge weiss waren, also in einer Ausdehnung des Haares, die zu ihrem Wachstum mindestens 2 Jahre braucht.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Boissiers (16) konnte einen 38jährigen Bauern beobachten, bei dem nach heftiger Gemütserschütterung an Bart und Augenbrauen und Kopf das braune Haar ausfiel und durch Nachwachsen weissen Haares ersetzt wurde.

Es sei auch kurz ein Fall von Ploss angeführt, der bei einem gesunden Individuum nach sehr heftigem Schreck akut eine allgemeine Pigmentvermehrung wie beim Morbus Addisonii auftreten sah.

Hierher gehören zweifellos auch die Beobachtungen von dem Ergrauen der Haare bei Epilepsie, Dementia praecox und anderen Nervenkrankheiten.

Räuber (56) berichtet in Virchows Archiv von einem Epileptiker, bei welchem die Haarfarbe jedesmal mit psychischen Erregungszuständen gewechselt habe (!), doch gibt er zu, dass dieser Patient auch viele hysterische Symptome bot. Das Haar wurde nicht nur fuchsig rot, sondern es begann sich zu kräuseln und wurde glanzlos.

(Sollten diesen Haarveränderungen nicht hysterische Manipulationen zu Grunde gelegen haben!)

Heinicke (29) sah bei einem an Dementia praecox leidenden Mädchen bei jedem Anfall ein Weisswerden eines ca. 3 cm breiten, von der Stirn zum linken Scheitelbein ziehenden Streifens, der wenige Stunden nach dem Anfall schon wieder dunkle Farbe annahm (?).

Reinhard (59) beschreibt eine geisteskranke Frau, bei der mit jedem Erregungszustand die Farbe des ganzen Kopfhaares in 48—60 Stunden auf die Dauer von 7 bis 8 Stunden vom Hellblond ins Rotblonde wechselte. Hier wäre es also zu einer Pigmentvermehrung der Haare gekommen.

Wäre wirklich ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Geisteskrankheit und Erbleichen der Haare nachzuweisen, so müssten, so sollte man glauben, bei der Häufigkeit der psychischen Störungen doch öfters solche Beobachtungen gemacht werden.

Wenn auch die Mitteilungen über all diese Fälle von Ergrauen der Haare innerhalb weniger Stunden und Tagen recht vorsichtig und recht kritisch beurteilt werden müssen, daran dürfen und können wir doch nicht zweifeln, dass ernste Sorge und schwerer Kummer das Haar in wenig Wochen und Monaten bleichen können. Solche Feststellungen werden zu häufig gemacht, als dass ihre Richtigkeit in Frage gestellt werden könnte.

Gilt es doch auch in Laienkreisen und in der Laienliteratur längst als feststehend, dass schwere Zeiten das Haar ergrauen lassen. Uns selbst steht eine Reihe von solchen Beobachtungen zur Verfügung.

Eine verhältnismässig junge Frau pflegt aufopfernd ihren Mann, den Ernährer der Familie und den Vater zahlreicher Kinder, welcher an fortgeschrittener Tabes (Amaurose, Krisen, Blasenstörungen) leidet. Ihr Haar ist in dieser Zeit des Kummers und der Sorge um den Unterhalt schneeweiss geworden, während in der grossen Familie der Frau kein einziger Fall von vorzeitigem Ergrauen vorgekommen. Ihre hochbetagte Mutter hat noch schwarzes Haar.

In einer anderen Familie ergraut von drei gesunden Brüdern zuerst der weitaus jüngste, der in seiner eigenen Familie infolge Erkrankung seiner Frau viel Sorge und Gram durchzumachen hat.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ein Patient der inneren Abteilung, welcher schon mit 30 Jahren stark ergraut ist, gab uns in bestimmter und glaubwürdiger Weise an, dass er innerhalb weniger Wochen während einer schweren Erkrankung seiner Frau „weiss geworden", aus Kummer darüber, dass seine Kinder unversorgt seien.

Während der Niederschrift dieser Arbeit findet sich in der süddeutschen Tagespresse ein Bericht über die Gerichtsverhandlung gegen einen ungetreuen Beamten, welcher während der verhältnismässig kurzen Untersuchungshaft „ganz grau" geworden.

Solche und ähnliche Beobachtungen sind zu häufig, als dass ihre Richtigkeit bezweifelt werden könnte. Es frägt sich nur, ob das vorzeitige Ergrauen nach Gemütsbewegungen auf „nervöse Einflüsse" zurückzuführen ist.

Vorzeitiges Ergrauen des Kapillitiums bei schwerer Sorge und beim Kummer könnte schliesslich auch auf allgemeine Ernährungsstörungen zurückgeführt werden. So bietet dasjenige Individuum, das infolge von Sorge und von schwerer Krankheit grau geworden, meist auch den Eindruck vorzeitigen Alterns. Der Ernährungszustand hat gelitten, der Hämoglobingehalt des Blutes ist heruntergegangen, die Elastizität der Haut hat nachgelassen, der Turgor der Muskeln ist vermindert, kurz der Einwand, dass das Ergrauen der Haare auf allgemeine Ernährungsstörung und nicht auf nervöse Einflüsse zurückzuführen wäre, kann nicht mit Bestimmtheit widerlegt werden.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn nur ein bestimmter Bezirk des Kapillitiums, der gerade von einem bestimmten Nerven versorgt wird, ergriffen ist. Solche Fälle dürfen wir als sichere Beweise von der Abhängigkeit des Haarpigments von der Innervation ansprechen.

Urbantschitsch (67) beschreibt das Krankheitsbild eines 30jährigen Mannes, der an einer Neuralgie des Ramus temporalis des Nervus auriculotemporalis dexter litt und bei dem in den Hautgebieten, welches dieser Nerv versorgt, nach jedem Anfall die Haare für einige Zeit weiss wurden, um dann später wieder ihre normale Farbe anzunehmen.

Ebenso beobachtete Anstie (1) an sich selbst bei neuralgischen Anfällen im Gebiet des Nervus supraorbitalis bei jedem Anfall ein Ergrauen der Haare der zugehörigen Augenbraue und des entsprechenden Teiles des Kapillitiums.

Cheatle (20) veröffentlichte mit photographischen Abbildungen einige Fälle, wo neben anderen Störungen im Gebiet des Nervus mentalis Weisswerden der Haare, sowohl doppel- wie einseitig, und zwar in zwei Fällen mit auffallender Genauigkeit den einzelnen Aesten des Nerven entsprechend auftrat.

Erb weist bei dem Kapitel über Neuralgie in Ziemssens Handbuch der spez. Pathol. und Therap. Bd. 12 darauf hin, dass es Fälle gibt, bei denen die Haare bei jedem Anfall von Neuralgie weiss werden.

Der Pigmentschwund im Verbreitungsbezirk eines Nerven, der von Neuralgie betroffen wurde, scheint gar nicht so selten zu sein.

So schreibt Strümpell in dem 2. Bande seines Lehrbuchs (19. Auflage) auf Seite 317: „Bei längere Zeit bestehenden Neuralgien beobachtet man manchmal noch andere eigentümliche trophische Störungen: Veränderung (Verdickung und Atro-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

phien) der Haut und des Unterhautzellgewebes, Ergrauen und Ausgehen der Haare im Gebiet des Frontalis u. a." Und auf Seite 724 des gleichen Bandes: „In anderen Fällen scheinen Pigmentanomalien der Haut mit nervösen Störungen zusammenzuhängen. So z. B. entwickeln sich pigmentfreie Stellen (Vitiligo), manchmal im Anschluss an heftige Neuralgien.

Auf die Beobachtungen Oppenheims (53) und Mendels (49), welche bei einer Affektion des Halssympathikus Ergrauen des zugehörigen Haupthaares konstatierten, müssen wir später eingehend zurückkommen.

S. Loeb (45) beschreibt in der Deutschen medizinischen Wochenschrift eine Hemikanities, die sich im Anschluss an eine Hemiplegie auf der gleichen Seite entwickelt hat und angeblich schon acht Tage nach dem Insulte an Kopfhaar, Augenbraue und Schnurrbart festzustellen war. Ein ähnlicher Fall von halbseitigem Ergrauen soll nach S. Loeb schon von O. Berger im Jahre 1871 mitgeteilt worden sein.

Es wäre nun die Frage zu erörtern, welcher histologische Vorgang zum Ergrauen der Haare führt. Die pathologisch-anatomische Untersuchung der Haare ist anscheinend in den meisten Fällen unterlassen worden. Eine solche ist nur von Landois (43) und von Heinike (29) erwähnt. Diese Autoren wollen in den oben angeführten Fällen den Pigmentgehalt der Haare unverändert gefunden haben. Sie schreiben das Hellerwerden der Haare der Einlagerung von zahlreichen kleinsten Luftbläschen im Haare zu. Heinike nimmt an, dass die Luftbläschen durch Schrumpfung des Pigmentes in das Haar eintreten.

Ergrauen der Haare in kurzer Zeit, in Stunden oder wenigen Tagen wird, wenn wirklich solche Fälle vorkommen, nur durch Eintritt von Luftbläschen in das Haar zustande kommen können.

Gegen die Auffassung von dem Eintritt kleinster Luftbläschen in die Haare sprechen jene Beobachtungen, in denen nicht nur die Haare, sondern auch die umgebende Haut pigmentlos wurde.

Wir dürfen wohl vermuten, dass es sich dort, wo es sich um das Nachwachsen eines weissen Haares handelt, tatsächlich um ein pigmentloses Haar handelt.

Von manchen Seiten hat man auch das Auftreten von halbseitig oder symmetrisch angeordneten Pigmentnaevi auf Störungen des Nervensystems zurückgeführt. 1863 stellte Bärensprung (9) verleitet durch die Aehnlichkeit in der Anordnung mit den Eruptionen beim Herpes zoster die Behauptung auf, dass wie dieser Erkrankung auch den Pigmentnaevi Veränderungen der zugehörigen Spinalganglien zugrunde liegen. Diese müssten, da die Naevi angeboren seien oder sich aus angeborenen Pigmentanomalien entwickelten, intrauterin zustande gekommen sein.

Auch Th. Simon (62) und andere lassen nervöse Einflüsse bei der Entstehung der Pigmentnaevi die ätiologische Rolle spielen. Der anatomische Nachweis einer Nervenerkrankung, wie ihn Bärensprung (9) für den Herpes zoster feststellte, wurde nun aber noch nicht erbracht. Die rein äussere Uebereinstimmung mit dem Verbreitungsgebiet eines

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nerven allein hatte zu dieser Vermutung geführt. Das Fehlen anderer Zeichen einer Nervenerkrankung, z. B. das Fehlen von Sensibilitätsstörungen, die ja beim Herpes eine häufige Begleiterscheinung sind, sowie die Tatsache, dass Pigmentnaevi im postuterinen Leben noch nie infolge einer Erkrankung des betreffenden Nerven aufgetreten sind, liessen bald Zweifel an der Richtigkeit der oben besprochenen Behauptung aufkommen. Als dann von verschiedenen Autoren an der Hand anatomisch eingehend geschilderter Fälle gezeigt wurde, dass die Uebereinstimmung mit den nervösen Versorgungsgebieten keine exakte sei, dass die Pigmentstreifen oft viel schärfer abgeschnitten sind oder in ihren einzelnen Partien starke Differenzen mit den Nervenverbreitungsgebieten zeigten, wurde die Theorie verworfen. An ihre Stelle trat die Anschauung von der Entstehung der Pigmentnaevi durch Entwicklungsstörung. Es wurde auf die Kongruenz der Pigmentstreifen mit den Voigtschen (68) Grenzlinien hingewiesen und wurde angenommen, dass die Naevi dort entstehen, wo während der Entwicklungsperiode der Haut verschiedene Wachstumsrichtungen aufeinander stossen; hier wäre besonders leicht die Möglichkeit zu Störungen gegeben. Nach Blaschko (15) wird an diesen Grenzlinien die Disposition zu Entwicklungsstörungen noch dadurch erhöht, dass von ihnen aus in den einzelnen Hautplatten auch die Differenzierung zwischen Kutis und Epidermis begänne. Auch Ehrmann (23) führt die systematisierten Pigmentnaevi auf Entwicklungsstörungen in den embryonalen Kutisplatten der Urwirbel zurück. Wenn diese vom Dorsum segmentär ventral-abwärts wüchsen und sich mit dem Wachstum des Körpers in die Länge dehnten, nähmen auch alle Missbildungen daran teil und so erklärte sich auch die segmentäre Anordnung der Naevi. Dass die Pigmentierungen eine, wenn auch ungenaue Uebereinstimmung mit den Versorgungsgebieten der betreffenden Nerven haben, lässt sich dadurch auch leicht einsehen. Denn ein jeder Hautbezirk hat ja seine bestimmten Nerven. Der Zusammenhang zwischen Pigmentnaevi und dem nervösen Apparat ist also nur ein akzidenteller, kein kausaler. Für die Annahme einer Entwicklungsstörung spricht auch die schon erwähnte Tatsache, dass derartige Pigmentierungen entweder angeboren vorkommen oder sich doch in so früher Jugend entwickeln, dass man auch hier angeborene Störungen annehmen darf. Diese waren bei der Geburt so gering, dass sie erst bei der ferneren Entwicklung aus den unbemerkten Anfängen auffielen.

Ein weiterer Beweis für die Entstehung der Pigmentnaevi durch Entwicklungsstörungen wäre es, wenn diese mit anderen Entwicklungsstörungen Erblichkeit gemeinsam hätten. Aus der Literatur ist uns kein Fall bekannt, indes sind wir selbst in der Lage, einen solchen Fall beibringen zu können. Januar 1914 wurde auf die innere Abteilung des Krankenhauses Augsburg eine Patientin mit ausgesprochen halbseitig angeordneten Pigmentnaevi auf Brust und Rücken aufgenommen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Sie gab mit Bestimmtheit an, dass ihr Vater und Grossvater die gleichen Pigmentierungen an gleicher Stelle besessen hätten.

Schliesslich sei daran erinnert, dass Melanosarkome von Pigmentnaevi ihren Ausgang nehmen können. Solange noch die Theorie von der Entstehung maligner Tumoren aus embryonal versprengten Keimen, also aus Entwicklungsstörungen Geltung hat, besitzen wir auch hierin einen Hinweis auf die autogenetische Herkunft der Pigmentnaevi.

Auch die entgegengesetzte Pigmentanomalie, der partielle Albinismus ist vielfach mit nervösen Einflüssen in Zusammenhang gebracht worden, denn auch hier finden sich segmentäre, halbseitige oder symmetrische Anordnung und Uebereinstimmung mit Nervengebieten (Hutchinson). Doch lässt sich auch der partielle Albinismus aus Entwicklungsstörungen, aus Hemmungen bei der Bildung der embryonalen Kutisplatten erklären. Er ist schliesslich nur eine Abart des totalen Albinismus, der ja auch eine Entwicklungsstörung darstellt.

Eine weitere Pigmentanomalie, und zwar eine im späteren Leben erworbene Pigmentatrophie, deren Entstehung häufig mit nervösen Einflüssen in Zusammenhang gebracht wird, ist die Vitiligo. Freilich fehlt dafür ein sicherer Nachweis auf experimenteller oder anatomischer Grundlage. Indes ist die Theorie von dem Zusammenhang vitiliginöser Pigmentverschiebungen mit nervösen Erkrankungen besser begründet wie andere. Nervöse Einflüsse kommen zum mindesten als eine — vielleicht die häufigste — Ursache neben anderen kausalen Momenten in Betracht. Dass auch andere Faktoren Vitiligo herbeiführen können, dafür spricht zunächst schon das Fehlen nervöser Affektionen in vielen Fällen. Doch dürfte auch die Zahl dieser durch genaue Sensibilitätsprüfungen verringert werden. Von Jarisch werden Ernährungsstörungen für die Vitiligo verantwortlich gemacht, desgleichen von Ehrmann (23), der die Erkrankung häufig bei Personen mit Darmstörungen beobachtet hat. Trophische Schädigungen erklären das Leiden jedenfalls in denjenigen Fällen am besten, in welchen die Pigmentanomalien im Anschluss an dauernde mechanische, thermische und chemische Reize auftreten.

Die Aufmerksamkeit auf nervöse Einflüsse als Ursache der Vitiligo lenkte namentlich die häufige Koinzidenz von Vitiligo mit nervösen Affektionen. Bei Störungen des Nervensystems, nach Geisteskrankheiten, Neuritiden ist Vitiligo oft beobachtet worden. In einem von Jakobsohn (32) beschriebenen und abgebildeten Falle tritt Vitiligo des Genitale als Frühsymptom der Tabes auf, in den vitiliginösen Partien waren auch die Schamhaare mit einbegriffen, also ergraut. Kindborg (40) bildet in seinem III. Bande der Theorie und Praxis der inneren Medizin auf Seite 700 ein „Leukoderma syphiliticum von ungewöhnlicher Lokalisation und Grösse“ ab, welches sich in einem Falle von tabischer Arthropathie entwickelt hat und sich scharf auf die Gegend des linken Nervus supraorbitalis beschränkt. „Dieses Leukoderm sieht aus wie

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ein sogenannter Vitiligo, ein fleckweiser angeborener Pigmentmangel am Kopf. Es ist jedoch kein solcher, sondern ist in seinem Fortschreiten mehrere Jahre lang beobachtet worden."

Auch das symmetrische Auftreten der Vitiligo, das gar nicht selten unverkennbar ist, weist auf nervöse Einflüsse hin.

In der medizinischen Poliklinik zu Würzburg wurde im Sommer 1914 ein 36jähriges Mädchen mit ausgesprochenen Café au lait-Flecken beobachtet. Bei diesem hatte sich das Leiden im Anschluss an eine gynäkologisch notwendige Kastration ausgebildet. Die Linien der Pigmentverschiebungen verlaufen nun auf beiden Körperhälften durchaus gleichartig. In den pigmentfreien, weissen Flecken wird „Spitz" und „Warm" und „Kalt" weniger lebhaft empfunden als an den braunen Flecken und an der normal pigmentierten Haut.

Bei den von Bacaloglu und Parhon (5) beschriebenen Kranken umschliesst ein etwa 3 cm breiter gürtelartiger Streifen vitiliginöser Flecken oberhalb des Nabels beide Körperhälften in gleicher Höhe. Die Autoren sind der Ansicht, dass hier eine spinale Erkrankung vorliege.

Eine wesentliche Stütze für die Vermutung, dass die vitiliginösen Flecken auf **nervöse** Störungen zurückzuführen seien, bilden ferner Beobachtungen aus den letzten Jahren, die über Sensibilitätsstörungen in den vitiliginösen Partien berichten. Kreibich (42) stellte fest, dass auf chemische Reize hin die pigmentierten Stellen und die übrige Haut weit eher reagieren, als die depigmentierten Partien.

Auf anderem Wege, auf Grund seiner Versuche über Lichtwirkungen bei Vitiligo und Leucoderma syphiliticum gelangt Vörner (69) zu der Ueberzeugung von der Wichtigkeit nervöser Einflüsse. Er konstatierte, dass Bestrahlungen mit der Quarzlampe beim Leucoderma syphiliticum nur vorübergehende, bei Vitiligo jedoch dauernde Pigmentierung der hellen Stellen hervorruft, er meint, dass beim Leukoderm infolge Schädigung der pigmentbildenden Zellen selbst keine Pigmentbildung mehr erfolgen könne; bei Vitiligo aber seien die Zellen selbst gesund, es fehle nur die Anregung durch die Nerven, die erkrankt seien. Auf Anregung anderer Art vermöchten daher die Zellen zu reagieren.

Wohl am besten lässt sich bei der Nervenlepra ein Zusammenhang zwischen Pigmentanomalien und nervösen Einflüssen nachweisen, da hier die Veränderungen an den Nerven eine anatomisch sicher gestellte Grundlage bilden.

Dass wirklich die Erkrankung der Nerven bei der Lepra maculosa für die abnorme Färbung und Entfärbung der Haut verantwortlich zu machen ist, dafür sprechen die An- und Hypästhesien in den verfärbten Gebieten und dafür sprechen Störungen der Schweisssekretion in den ergriffenen Hautpartien.

An der Abhängigkeit der Pigmentation von nervösen Einflüssen dürfen und können wir wohl nach diesen Beobachtungen nicht mehr zweifeln.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In den vorhergehenden Abschnitten haben wir von nervösen Einflüssen schlechthin gesprochen. In den letzten Jahren haben sich die Stimmen, welche eine Abhängigkeit der Pigmentierung vom **vegetativen Nervensystem** vermuten, so vermehrt, dass sie eine ernste Beachtung erfordern.

Vor allem ist es die Addisonsche Krankheit, welche den Einfluss des vegetativen Nervensystemes auf die Pigmentierung der Haut sicherstellt. Das Nebennierenmark steht wie alles chromaffine Gewebe dem vegetativen Nervensystem in genetischer Beziehung sehr nahe, beide Gewebsarten entwickeln sich aus der sympathischen Bildungszelle, der Sympathogonie. Die Funktion des Nebennierenmarkes, d. h. die Produktion des Adrenalins, steht noch dazu unter dem Einfluss der zahlreichen sympathischen Ganglienzellen im Nebennierenmarke und unter dem Einfluss der präzellulären Neurone, die im Nervus splanchnicus verlaufen. Nach den Darlegungen Neussers (52) ist es für die Entstehung der Addisonschen Krankheit gleichgültig, an welcher Stelle der Krankheitsprozess sitzt, ob im Verlauf des Nervus splanchnicus oder in den grossen Plexusganglien oder schliesslich in den nervösen Endorganen in der Nebenniere selbst. Auf Grund dieser Theorie wäre es zu verstehen, dass auch manche Fälle von Addisonscher Krankheit beobachtet wurden [so von Jürgens (36) und Pende e Varvaro (55)], bei denen die Nebennieren selbst intakt gefunden wurden und bei denen angeblich nur eine Erkrankung des Splanchnikus festzustellen war. Andererseits werden Addisonpigmentierungen nicht nur beim primärem Schwund der Nebennieren und bei der Tuberkulose dieser Organe, sondern auch bei Hypernephromen und bei Karzinose der Nebenniere beobachtet. Es ist kein Zweifel, dass sie auf eine Hypofunktion des Nebennierenmarkes zurückzuführen sind.

Die übermässige Pigmentierung der Haut ergreift vor allem das Gesicht, den Hals, die Handrücken und diejenigen Partien, welche durch irgendeinen Reiz, wie Sonnenlicht, stärkeren Druck, Vesikantien getroffen werden. Zwischen den pigmentierten Hautpartien können auch beim Addison wie bei der Vitiligo pigmentfreie Stellen eingeschoben sein.

Freilich ist es noch gar nicht klargestellt, auf welche Weise denn die Nebenniere die Pigmentation der Haut beeinflusst. Meirowsky (48) vermutet, dass die Nebenniere dadurch eine hemmende Wirkung auf die Pigmentbildung der Haut ausübt, dass die Abbauprodukte der Haut in ihr, d. h. also in der Nebenniere, weiter verarbeitet werden. Wenn nun die Nebennieren erkrankt sind, dann werden nach Meirowsky die Stoffwechselprodukte der Haut durch Oxydasen, die in der Epidermis vorhanden sind, zum Pigment umgewandelt. „Indem also die Nebennieren als Stoffwechselregulatoren ausfallen, wird die Haut hyperpigmentiert und so entsteht die Pigmentation des Morbus Addisonii.“ Nach den experimentellen Untersuchungen Meirowskys hat die überlebende Epidermis die Fähigkeit zur Pigmentbildung. Unerklärlich bleibt bei der Theorie

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Meirowskys, warum die Abbauprodukte der Haut bei intakten Nebennieren mit dem Lymphstrom weggeschwemmt werden, warum dies aber bei erkrankten Organen nicht der Fall ist, warum nur dann die Stoffwechselprodukte der Haut durch die Oxydase an Ort und Stelle zu Pigment verwandelt werden.

Für einen lokalen Vorgang in der Haut bei der Bronzefärbung sprechen die neuesten Forschungen Bittorfs (14). Bittorf führt die gesteigerte Pigmentbildung beim Morbus Addisonii auf einen vermehrten Gehalt der Epithelzellen an einer Oxydase zurück, der mit dem Ausfall der Nebennierenfunktion in Zusammenhang steht.

Es liegt nahe, zu vermuten, dass das Produkt der Nebenniere, das Adrenalin, in der Epidermis selbst eine weitere Zersetzung der Abbauprodukte der Haut, die ohne Adrenalin sämtlich in Pigment verwandelt werden, herbeiführt und dadurch eine übermässige Pigmentbildung verhindert.

Die Fälle, in welchen trotz Veränderungen in beiden Nebennieren keine Pigmentation auftrat, sind so zu erklären, dass hier das übrige chromaffine System (Karotisdrüse, Steissdrüse, chromaffine Zellgruppen in den grossen sympathischen Ganglien) vikariierend für die Nebennieren eintrat.

Eine den Nebennierenfunktionen entgegengesetzte Wirkung soll der Thymus auf die Pigmentation ausüben: Nach Exstirpation des Thymus bei Fröschen tritt angeblich Depigmentierung auf. Nach Injektion von Thymusextrakten soll sich sowohl bei normalen wie bei thymuslosen Fröschen Verstärkung der Pigmentierung einstellen. Während die Nebennieren und ihr Produkt, das Adrenalin, erregend auf das sympathische Nervensystem wirken, sollen Thymus und Thymusextrakt eine depressorische Wirkung ausüben. [Näheres siehe Hornowsky (30)].

Die Pigmentationen, welche bei Schwangerschaft, bei Ovarialtumoren [Neusser (52)], bei manchen Unterleibsgeschwülsten, beim malignen Deziduom[1]), bei der Acanthosis nigricans vorkommen, sind zweifellos auch durch Einwirkung auf das vegetative Nervensystem verursacht. Bei manchen Abdominaltumoren mag direkter Druck auf die Nebennieren oder die grossen Ganglienknoten der Bauchteile die Ursache der Pigmentation sein, meist aber handelt es sich wohl um Vorgänge der inneren Sekretion, welche das vegetative Nervensystem und damit das chromaffine System beeinflussen.

Aber nicht nur das Chloasma uterinum, auch die nicht selten bei der Basedowschen Krankheit auftretenden Hyperpigmentationen sind wie die meisten übrigen Erscheinungen bei dieser Krankheit, wie die Tachy-

---

1) Spietschke (63) beschreibt Pigmentationen, die bei einem malignen Deziduom auftraten und nach der Totalexstirpation des Uterus in $4^1/_2$ Monaten wieder schwanden.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

kardie, der Exophthalmus, die starken Schweisse, die Durchfälle, auf Reizzustände in den Funktionen des vegetativen Nervensystems zurückzuführen.

Besonders interessant sind die Pigmentverschiebungen, die so häufig (in etwa 50 pCt.) mit der Sklerodermie einhergehen[1]). Sie sind deshalb so interessant, weil sie nicht selten auf den Verlauf einzelner Hautnerven oder einzelner Wurzelzonen lokalisiert bleiben und weil in ihrem Bereiche manchmal die Schweiss- und die Talgsekretion beeinträchtigt ist.

Auch bei der Hemiatrophia facialis, die sicherlich auf Störungen im Gebiete des Trigeminus zurückzuführen ist und sich manchmal auf einzelne Aeste dieses Nerven beschränkt, kann es zur Hyperpigmentation oder zum Pigmentschwund der Gesichtshaut und zur Entfärbung der Wimpern kommen.

Für die Entstehung der Sklerodermie und des Gesichtsschwundes und damit für die mit diesen Krankheiten einhergehenden Pigmentverschiebungen werden von vielen namhaften Autoren Störungen im Grenzstrang des Sympathikus verantwortlich gemacht.

Wir können also kaum daran zweifeln, dass das vegetative Nervensystem einen Einfluss auf die Pigmentation unserer Körperoberfläche ausübt.

Eine weitere Frage ist es nun, auf welchem Wege dies geschieht, welche Bahnen im peripherischen Nerven für die Beeinflussung des Hautpigmentes in Betracht kommen. Da die motorischen Fasern, welche die Muskeln innervieren, und die sensiblen, zentripetal leitenden Nervenbahnen nicht in Frage kommen, und da andererseits feststeht, dass die Pigmentatrophie sich nicht selten auf das Verbreitungsgebiet eines Nerven lokalisiert, so können nur die in dem betreffenden Nerven verlaufenden sympathischen Nervenfasern die Pigmentverschiebungen auslösen.

Dass in den peripherischen Nerven sympathische Bahnen verlaufen, ist längst sichergestellt. Strahlen doch von den Ganglienknoten des Grenzstranges Rami communicantes grisei in den Spinalnerven ein und werden doch die Blutgefässe, die Schweissdrüsen und die glatte Muskulatur der Piloerektoren und der Tunica dartos zweifellos von sympathischen Fasern, die in den peripherischen Nerven verlaufen, innerviert.

Den **sicheren** und **bindenden Beweis**, dass sympathische Nervenfasern es sind, welche die Pigmentierung beeinflussen, liefern uns die Beobachtungen von Kurt Mendel (49), von Bistis (13) und von Koester (41).

Mendel sah bei einer durch ossifizierende Struma verursachten Druckatrophie des rechten Halssympathikus neben der Pupillenver-

1) Die Sklerodermie steht bekanntlich in Beziehungen zum Morbus Basedowii, zu Hypophysenerkrankungen und zu der Addisonschen Krankheit. Kombinationen dieser Krankheiten sind häufig beobachtet und beschrieben worden, vgl. Tsuchida (66).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

änderung und dem Einsinken des Augapfels ein Ergrauen der Haare auf der rechten Kopfseite und eine hellere Färbung der Iris.

Bistis-Athen (13) konstatierte in mehreren Fällen von Heterochromie der Iris, dass das betroffene Auge auch die Symptome der Sympathikuslähmung (Ptosis, Verengerung der Pupille und Enophthalmus) bot. Einmal bestand gleichzeitig Gesichtsatrophie der betroffenen Seite.

Da Bistis solche Beobachtungen auch in der Literatur fand (Lutz, Mayon, Galezowski), so spricht er die Heterochromie des Auges direkt als eine Folge der Sympathikuslähmung an. Ja, es ist Bistis gelungen, durch Exstirpation des obersten Ganglions des Halssympathikus experimentell eine Entfärbung der Iris auf der betreffenden Seite zu erzielen. Freilich kam es nur ganz langsam zum Pigmentschwund. Nach zwei Monaten war ein solcher noch nicht festzustellen, wohl aber nach einem halben Jahre. Mikroskopisch fand sich nicht nur eine Verminderung des Pigmentgehaltes der Iris, sondern auch eine Verdickung und eine hyaline Umwandlung der Wand der Gefässe.

Köster (41) exstirpierte einer schwarzen Katze das obere Zervikalganglion des Halssympathikus. Die ausfallenden Haare an der Rückseite des linken Ohres wurden durch weisse ersetzt, bei einem anderen dunklen Tiere wuchsen nach derselben Operation hellgraue Haare nach.

Allerdings sind diese Beobachtungen vereinzelt und stehen in keinem Verhältnis zu der grossen Anzahl der Beobachtungen von Halssympathikuslähmung, bei welchen nichts von Pigmentschwund erwähnt wurde. Vielleicht trifft aber wenigstens für den von Mendel (49) beschriebenen Fall die Vermutung Cassirers (18) zu, dass bei der Entstehung nervös trophischer Störungen die Durchtrennung und völlige Ausschaltung eines Nerven weit weniger zu Veränderungen führt als ein dauernder Reizzustand, wie er bei Erkrankungen des Nerven (in Mendels Fall Druck durch eine ossifizierende Struma auf den Halssympathikus) gesetzt wird.

Bei der Sklerodermie, bei der halbseitigen Gesichtsatrophie und bei den mit diesen Erkrankungen einhergehenden Pigmentverschiebungen scheint es sich eben dann um eine isolierte Erkrankung der in den peripherischen Nerven verlaufenden sympathischen Fasern zu handeln. Jedenfalls lassen sich sensible und motorische Störungen bei dieser Affektion, die sich, wie oben schon erwähnt, häufig auf das Gebiet eines Hautnerven oder einer Wurzelzone beschränkt, nicht nachweisen.

Zum Schlusse möchten wir nochmals auf das Ergrauen der Haare bei schweren Sorgen und beim Kummer und nach langdauernden Angstzuständen zurückkommen.

Das vegetative Nervensystem wird in seinem Tonus durch seelische Vorgänge im erregenden oder im hemmenden Sinne beeinflusst. Die Erweiterung der Pupillen bei der Angst, die Sekretion der Tränendrüsen bei der Trauer, die Erregung der Herztätigkeit bei der Freude, das Er-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

brechen bei der ängstlichen Spannung, die emotionellen Durchfälle, all' diese Erscheinungen sind Beweise dafür, dass die in unserem Grosshirn zustande kommenden Stimmungen einen Einfluss auf das vegetative Nervensystem ausüben.

Stets aber handelt es sich dabei nur um ganz vorübergehende Beeinflussungen von körperlichen Funktionen, nie um dauernde Störungen.

Nun wird behauptet, dass wiederholt und immer wieder einsetzende Aufregungen und Verdriesslichkeiten durch die starke nervöse Inanspruchnahme der Kranzgefässe und der Gefässe des Gehirns zu einer frühzeitig auftretenden Arteriosklerose dort führen könne[1]).

Es erscheint uns nun durchaus möglich, dass schwere Sorgen und quälende Angstzustände, die lange Zeit hindurch die Psyche in gedrückter Stimmung halten, auf dem Wege über das vegetative Nervensystem zu einem vorzeitigen Pigmentschwunde der Haare führen.

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit sei in einigen Sätzen kurz zusammengefasst.

1. Bei niederstehenden Tieren, wie bei Fischen und Amphibien wird die Pigmentierung der Haut zweifellos durch nervöse Momente beeinflusst.

2. Die Mitteilungen über „plötzliches" Ergrauen der Haupthaare nach schweren seelischen Erregungen müssen mit grosser Kritik beurteilt werden. Nach den Untersuchungen von Landois (43) scheint es sich dabei nicht um Pigmentschwund, sondern um das Auftreten zahlloser Luftbläschen im Haare zu handeln.

3. Die Tatsache, dass nach länger dauerndem tiefen Gram und nach schweren Sorgen das Haar vorzeitig ergrauen kann, ist vielleicht mit Störungen des Allgemeinbefindens zu erklären. Kommt es doch in solchen Zuständen auch zur Abmagerung, zur Herabsetzung des Hämoglobingehalts und zum Nachlass des Tonus der Haut und der Muskulatur.

4. Manche Beobachtungen sprechen aber doch sehr dafür, dass es auch beim Menschen unter nervösen Einflüssen zu Pigmentverschiebungen kommen kann. So wurde wiederholt Kanities im Bereich eines bestimmten Nerven festgestellt. Solche Fälle sind besonders dann überzeugend, wenn in demselben Nervengebiete neuralgische Schmerzen lokalisiert sind oder wenn, wie bei der Vitiligo idiopathica oder bei den

---

1) Schlesinger schreibt in seinem Werke über die Krankheiten des höheren Lebensalters (61): „Unter dem Einfluss des Nervensystems bildet sich oft das Atherom rasch aus, wobei man den deletären Einfluss schwerer Gemütsbewegungen auf das Gefässsystem beobachten kann". „Seelische Erschütterungen sind oft, besonders wenn sie prolongiert auf den Menschen wirken, von weittragendem Einfluss auf das körperliche Befinden. Es ist eine dem Laien wohl bekannte Tatsache, dass psychische Einflüsse in kurzer Zeit einem kräftigen Menschen den unverkennbaren Charakter des Greisentums aufprägen können."

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

pigmentatrophischen Flecken der Lepra in den betroffenen Hautpartien auch die Sensibilität herabgesetzt ist.

5. Die Vermutung Baerensprungs (9), dass auch die segmentären Pigmentnaevi auf nervöse (intrafötale) Einflüsse zurückzuführen seien, trifft wohl nicht zu. Vielmehr sind die Pigmentanomalien ebenso wie der angeborene segmentäre Albinismus mit Entwicklungsstörungen der Kutisplatten der Urwirbel zu erklären.

6. Die Frage, ob die Pigmentierung beim Morbus Addisonii im Zusammenhang mit dem Nervensystem steht, ist noch nicht gelöst. Zweifellos hat aber die Nebenniere, die vom vegetativen Nervensystem aus innerviert wird, eine Einwirkung auf die Pigmentbildung der Haut und so übt dieses Nervensystem mindestens indirekt einen Einfluss auf die Pigmentbildung aus. Dass dies der Fall ist, das geht auch aus den Pigmentierungen bei der Basedowschen Krankheit, bei Erkrankungen der Ovarien, bei der Pellagra hervor, bei Störungen, die erwiesenermassen auf das vegetative Nervensystem übergreifen.

7. Die Pigmentierungen, welche bei der Sklerodermie und bei der einseitigen Gesichtsatrophie beobachtet werden, und welche sich nicht selten auf das Gebiet einzelner Hautnerven oder einzelner Wurzelgebiete beschränken, legen die Vermutung nahe, dass es die sympathischen Fasern in den peripherischen Nerven sind, deren Reizzustanz oder deren Ausfallserscheinungen den Pigmentverschiebungen zu Grunde liegen. Jedenfalls bestehen bei der Sklerodermie und bei der Hemiatrophia facialis keine Störungen von Seiten der sensiblen oder der motorischen Nerven.

8. Dass eine Unterbrechung der sympathischen Fasern zum Pigmentschwunde führen kann, das geht aus den Beobachtungen von halbseitigem Ergrauen nach Halssympathikusläsionen und von Heterochromie (Pigmentschwund) der Iris nach Resektion des obersten Ganglions des Halssympathikus mit Sicherheit hervor.

9. So scheint es doch wohl möglich, dass langdauernde schwere Sorgen und quälende Angstzustände auf dem Wege über das vegetative Nervensystem zum Schwinden des Haarpigments, also zum vorzeitigen Ergrauen führen können.

Nachschrift bei der Korrektur.

Nach Abschluss vorliegender Arbeit ist ein grosses zusammenfassendes Referat von R. F. Fuchs „Der Farbwechsel und die chromatische Hautfunktion der Tiere“ in Wintersteins Handbuch der vergleichenden Physiologie, Jena 1914, Gustav Fischer, erschienen. Leider konnten die dort angeführten Studien über die Abhängigkeit der Pigmentation der verschiedenen Tierklassen (z. B. der Cephalopoden, der Anthropoden, der Crustaceen und der Wirbeltiere), von der Innervation hier nicht mehr berücksichtigt werden. Dies ist um so mehr zu bedauern, weil dort mehrere Arbeiten angeführt sind, welche den Nachweis liefern, dass die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Innervationsbahnen der Chromatophoren beim Fische, bei den Amphibien und insbesondere beim Chamäleon von einem Zentrum im Gehirn oder Rückenmark über den Sympathikus und von da über Spinalnerven zu den Pigmentzellen der Haut verlaufen. Unsere auf klinische Beobachtungen sich stützende Vermutung, dass Bahnen des vegetativen Nervensystems die Pigmentierung der Haut beeinflussen, wird also durch zoologische Studien bestätigt!

Literaturübersicht.

1) Anstie, Ergrauen der Haare bei Neuralgie des N. supraorbitalis. Eulenburgs Realenzyklopädie. 1889. — 2) Babák, Zur chromatischen Hautfunktion der Amphibien. Arch. f. Physiol. 1910. Bd. 131. — 3) Babes, Lepra. Nothnagels spez. Pathol. u. Ther. — 4) Babes u. Lion, Pellagra. Ebenda. 24. Bd. 2. Teil. — 5) Bacaloglu und Parhon, Sur un cas de vitiligo à topographie en ceinture. Nouv. iconogr. de la Salpètr. 1913. Jahrg. 26. — 6) Baelz, Ergrauen der Haare nach Schreck. 39. Versammlung der deutschen anthropol. Gesellschaft. — 7) Ballowitz, Nervenendigungen der Pigmentzellen. Zeitschr. f. wissenschaftl. Zoologie. Bd. 56. H. 4. — 8) Derselbe, Innervation der Chromatophoren. Verhandl. der anatom. Gesellschaft. 1893. — 9) Bärensprung, Naevus unius lateris. Charité-Ann. 1863. 3. — 10) Derselbe, Ueber Vitiligo und Albinismus partialis. Deutsche Klinik. 1855. — 11) Bettmann, Alopecia areata mit Vitiligo. Arch. f. Dermatol. u. Syphil. 1904. Bd. 70. — 12) Biedl, Innere Sekretion. Wien 1911. — 13) Bistis, Ueber die Aetiologie der Heterochromie. Arch. f. Augenheilk. Bd. 75. H. 4. — 14) Bittdorf, Die Pathologie der Nebennieren und des Morbus Addisonii. 1908. — Zur Frage der Pigmentbildung bei der Addisonschen Krankheit. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakologie. 1914. Bd. 75. H. 2. — 15) Blaschko, Bemerkungen zum Aufsatz Alexanders: „Ein Fall von Naevus unius lateris linearis". Dermatol. Zeitschr. 1895. — 16) Boissier, Progr. méd. 1899. No. 24. — 17) Caro, Ueber zwei Fälle von periodisch wiederkehrendem Haarausfall. Dermatol. Zentralbl. Mai 1904. — 18) Cassirer, Die vasomotorisch-trophischen Neurosen. 1912. 2. Aufl. Berlin, Hirschwald. — 19) Cauer, Ueber die Beziehungen zwischen abnormer allgemeiner Pigmentierung und Veränderung im Nervensystem. Arch. f. Dermatol. und Syphil. 1898. Bd. 42. — 20) Cheatle, The mental nerve area and its relation to the greyness of hair. Brit. med. journ. 1908. — 21) v. Düring, Hauptpigment und Pigmentanomalien. Deutsche Klinik am Eingang des 20. Jahrhunderts. — 22) Eberth, und Bunge, Die Nerven der Chromatophoren bei Fischen. Arch. f. mikrosk. Anat. u. Entwicklungsgesch. Bd. 46. — 23) Ehrmann, Die Pigmentanomalien. Handbuch der Hautkrankheiten von Mracek. — 24) Falkenheim, Ueber Haarpigment. Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syphil. 1888. — 25) Féré, Weisswerden von Federn nach Schreck. Progr. méd. 1897. — 26) v. Frisch, Beiträge zur Physiologie der Pigmentzellen in der Fischhaut. Arch. f. die gesamte Physiol. Bd. 138. — 27) Gebb, Poliosis neurotica. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Vereinsberichte Nr. 31. — 28) Gross, Ueber Keratosis nigricans. Wiener klin. Wochenschr. 1902. — 29) Heinike, Zur Kasuistik des Verhaltens der Haare bei Geisteskrankheiten. Neurol. Zentralbl. 1903. Jahrg. 22. — 30) Hornowsky, Ueber das Verhältnis der Thymus zum chromaffinen System usw. Virchows Arch. Bd. 208. H. 3. — 31) Hue, Dystrophie papillaire et pigmentaire. Normandie méd. 1893. — 32) Jacobsohn, Klinik der Nervenkrankheiten. S. 47. Berlin 1913. August Hirschwald. — 33) Jadassohn, Vitiligo bei Tabes. Klinik der Hautkrankheiten. — 34) Derselbe, Zur Kenntnis der systematisierten Naevi. Arch. 1895. Bd. 33. — 35) Jones, Grey hair and

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

emotional states. Lanc. march. 1902. I. — 36) Jürgens, Aneurysma der Bauchaorta mit Kompression und konsekutiver Atrophie des Splanchnikus. Berliner klin. Wochenschr. 1884. — 37) Kammerer, Umgebungseinflüsse auf die Hautfarbe. Umschau 1. Nov. 1913. Nr. 45. — 38) Kaposi, Ueber Aetiologie und Therapie der Sklerodermie. Wiener klin. Wochenschr. 1890. — 39) Karg, Transplantation von Hautstücken und Pigment. Anat. Anz. 1887. Nr. 12. — 40) Kindborg, Theorie und Praxis der inneren Medizin. Berlin 1912. S. Karger. — 41) Köster, Haarfarbe nach Durchschneidung des Sympathikus. — 42) Kreibich, Ueber lokale Unterempfindlichkeit der Haut. Arch. f. Dermatol. u. Syphil. 1910. H. 1. — 43) Landois, Ergrauen der Haare bei Delirium tremens. Virchows Arch. Bd. 35. — 44) Leloir, Recherches cliniques et anatomo-pathologiques sur les affections cutanées d'origine nerveuse. — 45) Loeb, S., Hemikanities bei Hemiplegie. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 13. — 46) Lode, Farbwechsel der Fische. Sitzungsber. d. Akademie der Wissensch. in Wien. Mathem. und naturwissenschaftl. Klasse 49. Abt. III. 1891. — 47) Meirowsky, Ueber den Zusammenhang zwischen Hautorganen und Nebennieren. Münchener med. Wochenschr. 1911. — 48) Derselbe, Ueber Pigmentbildung in vom Körper losgelöster Haut. — 49) Mendel, Beitrag zur Pathologie des Halssympathikus. Beiträge zur Augenheilkunde. Festschr. Julius Hirschberg. — 50) Metschnikoff, Ueber plötzliches Ergrauen der Haare. Annales d'Institut Pasteur. 1901. — 51) Morris, A case of acanthos. nigric. Arch. 1895. Bd. 35. — 52) Neusser, Die Krankheiten der Nebennieren in Nothnagels spez. Pathol. und Therap. Bd. 18. — 53) Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten. — 54) Parry, Plötzliches Ergrauen der Haare. Dublin. med. Press. 1861. — 55) Pende e Varvaro, Morbo di Addison con integrita istologica apparente della glandule surrenali etc. Rif. med. Jg. 29. No. 40. — 56) Räuber, Ein Fall von periodisch wiederkehrender Haarveränderung bei einem Epileptiker. Virchows Arch. Bd. 97. — 57) Raubitschek, Zur Pathogenese der Pellagra. Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 23. — 58) Raymond, Schnelle Aenderung der Haarfarbe. Revue de méd. Sept. 1882. — 59) Reinhard, Periodischer Wechsel der Haarfarbe bei einer geisteskranken Frau. Virchows Arch. Bd. 95. — 60) Richter, Ueber Haarfarbe und Haarfärbung. Dermatol. Zeitschr. Bd. 4. — 61) Schlesinger, H., Die Erkrankungen des höheren Lebensalters. 1914. Leipzig und Wien. Alfred Hölder. — 62) Simon, Ueber Pigmentnaevi. Vierteljahresschr. f. Dermatol. u. Syph. 1882. — 63) Spietschke, Dystrophie papillaire et pigmentaire. Arch. 1898. Bd. 44. — 64) Stein, Ueber experimentell erzeugtes Pigment bei Vitiligo. Arch. f. Dermatol. u. Syphil. 1909. Bd. 97. — 65) Strümpell, Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie. 1914. — 66) Tsuchida Usabro, Ein Fall von diffuser Sklerodermie mit ungewöhnlich starker Pigmentierung der Haut und der Scheimhäute. Dissertation. Erlangen 1902. — 67) Urbantschitsch, Trophische Störungen im Gebiete des N. auriculo-temporalis trigemini. Wiener med. Presse. 1874. — 68) Voigt, Beiträge zur Dermato-Neurologie nebst Beschreibung eines Systems neuentdeckter Linien. Denkschrift der kaiserl. Akademie der Wissenschaften in Wien; mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse. 1864. Bd. 22. — 69) Vörner, Zur Systematisierung der Hyper- und Depigmentationen. Dermatol. Zeitschr. Bd. 18. H. 5. — 70) Vulpian, Störung der Hautfarbe bei Fröschen. Paris. Gaz. méd. 1856/57. — 71) Wiesel, Krankheiten der Nebenniere, in Lewandowskys Handbuch der Neurologie. — 72) Winkler, Beobachtungen über die Bewegung der Pigmentzelle. Arch. f. Dermatol. u. Syphil. 1910.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

XII.

Die Hamburger Diphtherieepidemie 1909—1914.

(Epidemiologisches und Klinisches.)

Von

Prof. Dr. **F. Reiche,**

Oberarzt am Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Barmbeck.

(Mit 5 Kurven im Text.)

Nach einem langen, fast $1^1/_2$ Dezennien umfassenden Zeitraum einer verhältnismässig geringen Morbidität und Mortalität der Diphtherie in Hamburg trat mit dem Jahre 1909 eine starke Erhebung der Erkrankungsziffern und Todeszahlen ein, die dem Anschein nach 1912 und 1913 ihre Höhe erreichte, 1908 bereits durch einen Anstieg der Sterblichkeit eingeleitet wurde.

Die den „Berichten des Medizinal-Rats über die medizinische Statistik des Hamburgischen Staates" entnommenen Daten sind im einzelnen die folgenden:

Tabelle A.

Es erkrankten auf 10000 Einwohner der Bevölkerung

im Jahre	Anzahl	davon starben pCt.	im Jahre	Anzahl	davon starben pCt.
1878	44	14,9	1886	71	17,2
1879	52	12,4	1887	74	16,7
1880	51	14,4	1888	54	16,9
1881	54	12,6	1889	56	15,7
1882	65	13,1	1890	39	16,3
1883	56	13,7	1891	27	14,6
1884	60	15,8	1892	27	15,9
1885	67	16,1			

im Jahre	Anzahl	davon starben pCt.	im Stadtgebiet	Mortalität im Stadtgebiet pCt.	im Landgebiet	Mortalität im Landgebiet pCt.
1893	43	15,2	—	15,5	—	12,8
1894	43	15,1	—	15,5	—	12,1
1895	26	8,6	—	8,8	—	7,6
1896	17	8,4	—	9,1	—	3
1897	—	8,1	19,8	8,7	17,2	3
1898	—	8,9	16,3	9,3	20	5,5
1899	—	8,1	16,6	9,6	17,8	3,8
1900	—	9,7	16,5	10	13	5
1901	—	7,9	19,1	8,2	14,6	7,6
1902	—	8,6	27,4	8,9	20,2	3,8
1903	—	8,3	25,7	9	22,2	10,2

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

im Jahre	Anzahl	davon starben pCt.	im Stadtgebiet	Mortalität im Stadtgebiet pCt.	im Landgebiet	Mortalität im Landgebiet pCt.
1904	—	8,7	19,3	8,7	15,1	4,9
1905	—	6,5	17,6	6,1	24,3	9,4
1906	—	8,2	18	8,2	10,8	10,1
1907	—	8,75	17,1	8,6	13,2	8
1908	—	10	15,1	10,7	18,4	7,6
1909	—	12,2	31,6	12,9	19,9	8,1
1910	—	10,65	47,7	10,9	33,4	5,4
1911	—	10,7	61,8	11,1	40,4	6,4
1912	—	9,7	44,4	10	43,9	7,5
1913	—	9	45,5	9,1	20,6	4,1

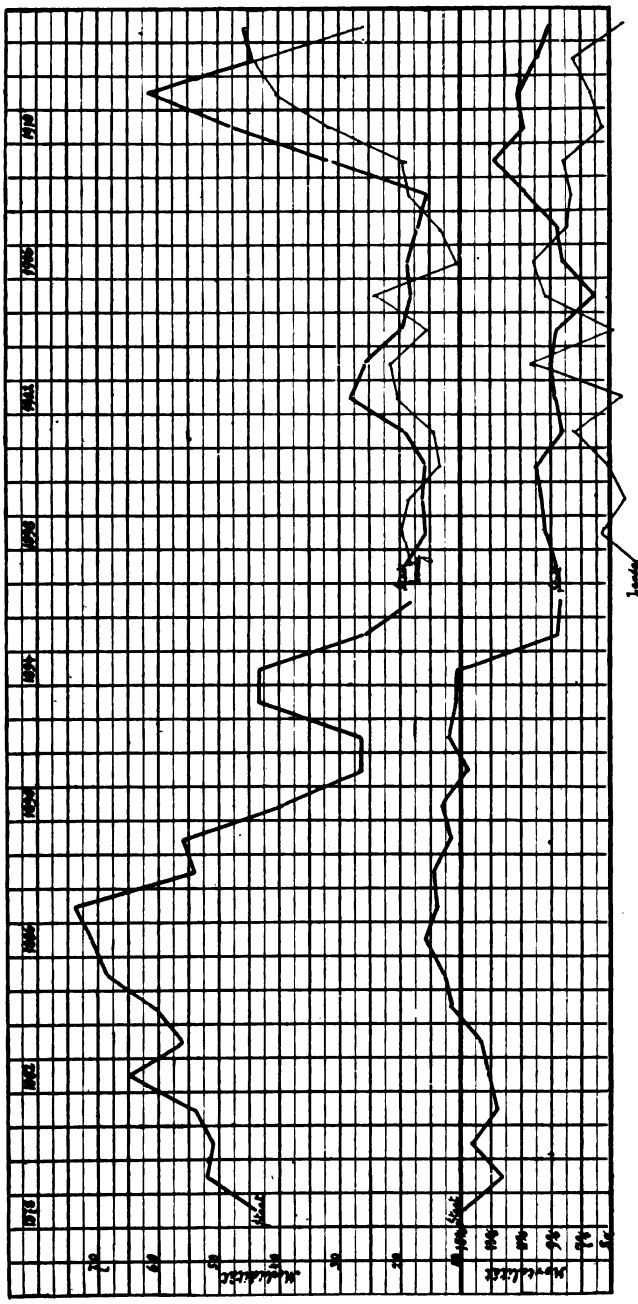
Bemerkt sei hierzu, dass obenstehend nicht die absoluten Morbiditätszahlen gegeben wurden, sondern zutreffender die auf 10000 Einwohner verrechneten Erkrankungsziffern; von 1878 bis 1913 nahm die Bevölkerung der Stadt Hamburg von 365242 auf 1022905 zu, des Staates Hamburg von 405413 auf 1093914, sodass bei den Vergleichen dieses Anwachsen mit berücksichtigt werden muss. Bis 1896 stehen uns ausschliesslich die Gesamtziffern aus dem ganzen Staat zur Verfügung; von da an ist das Stadtgebiet von dem übrigen, vorwiegend durch die räumlich unter sich und von Hamburg getrennten Städte Bergedorf und Cuxhaven mit ihrer Nachbarschaft gebildeten sogenannten Landgebiet gesondert.

Die hier mitgeteilten Zahlen sind graphisch in Kurve 1 dargestellt. Wir nehmen starke Schwankungen der Morbiditätskurve wahr, Anstiege in den Jahren 1882 und 1885/87, eine vorübergehende Senkung in den Jahren 1891 und 1892, und einen Tiefstand von 1895—1908, dem dann die jetzige Epidemie sich anschliesst; sodann zeigt sich ein gewisser, wenn auch keineswegs vollständiger, bisweilen sogar offenkundig ausbleibender Parallelismus der beiden Kurven, welche die Extensität und die Intensität der Erkrankungen widerspiegeln. Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die untere Linie die prozentische Mortalität darstellt, dass also Veränderungen in ihr dementsprechend gewertet werden müssen. Auf die des weiteren sich offenbarenden Differenzen nicht nur im Befallensein vom Stadtgebiet und dem übrigen Hamburgischen Gebiet, sondern auch in der jeweiligen Sterblichkeit werden wir später noch zurückzukommen haben.

Da die Diphtherie in den verschiedenen Altersklassen in sehr verschieden hohem Grade ihre Opfer fordert, ist es notwendig, jene im Einzelnen zu berücksichtigen. Mit bezug auf die Erkrankungsfälle ist dieses erst seit dem Jahre 1894 möglich, da unsere jährlichen „Berichte“ vorher nur die Todesziffern brachten, und eine Nachfrage ergab, dass die früheren Krankheitsmeldungen nicht mehr vorhanden sind. Es ist dieses um so bedauerlicher, als die Wendung in der Therapie der Krankheit, die durch die Einführung der Behringschen Antitoxinbehandlung geschah,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

in den Beginn des Jahres 1895 fällt, wir mithin aus der Vorserumzeit nur das eine Jahr 1894 zu vollem Vergleich zur Verfügung haben.



Kurve 1.

Anschliessende Tabelle gibt über die Altersverhältnisse Aufschluss. Später ersichtliche Gründe veranlassten mich, die 4 Jahre von 1890 ab mit in sie einzubeziehen.

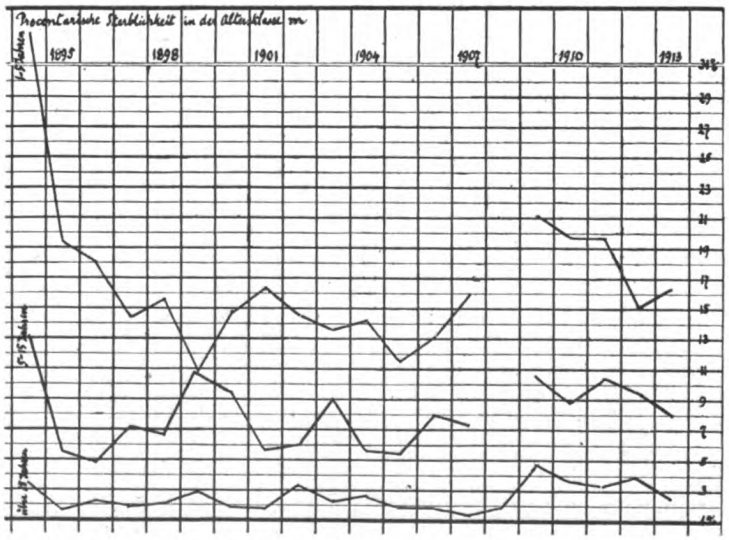
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle B.

Jahr	Im Hamburgischen Staatsgebiet											
	erkrankten an Diphtherie in der Altersklasse von			starben an Diphtherie in der Altersklasse von			starben somit prozentisch in der Altersklasse von			starben auf je 10000 Lebende in der Altersklasse von		
	1—5	5—15	üb. 15	1—5	5—15	üb. 15	1—5	5—15	üb. 15	1—5	5—15	üb. 15
1890	—	—	—	227	136	16	—	—	—	30,9	11,7	0,4
1891	—	—	—	175	65	9	—	—	—	24,2	5,5	0,2
1892	—	—	—	187	72	11	—	—	—	25,3	5,9	0,2
1893	—	—	—	252	137	22	—	—	—	34,2	11,3	0,5
1894	737	1212	662	245	158	22	33,2	13	3,3	32,1	11,8	0,5
1895	540	694	458	105	38	3	19,4	5,5	0,7	13,4	2,9	0,06
1896	376	485	318	68	24	7	18	4,9	2,2	7,7	1,7	0,15
1897	497	524	374	72	37	7	14,5	7,1	1,9	8,5	2,5	0,14
1898	467	405	334	73	27	7	15,6	6,7	2,1	8,1	2,2	0,14
1899	506	459	277	55	50	8	10,9	10,9	2,9	6	3,7	0,15
1900	478	447	310	71	42	6	14,9	9,4	1,9	7,9	2,7	0,1
1901	469	654	340	77	37	6	16,4	5,7	1,8	8,5	2,4	0,1
1902	768	985	420	113	59	14	14,7	6	3,3	12,2	3,8	0,25
1903	633	1031	402	87	93	9	13,7	9	2,2	8,8	5,3	0,16
1904	527	718	336	85	40	9	14,2	5,6	2,7	8,8	2,5	0,16
1905	460	777	329	53	42	6	11,5	5,4	1,9	5,3	2,5	0,1
1906	472	765	310	62	61	6	13,1	8	1,9	6,3	3,7	0,1
1907	476	756	314	76	54	4	16	7,2	1,3	8,2	3,1	0,06
1908	1097*)		355	144		7	13		1,9	8,1		0,1
1909	918	1383	660	194	147	32	21,1	10,6	4,8	19,8	7,8	0,5
1910	1305	2114	1232	258	189	45	19,8	8,9	3,7	25,5	9,7	0,6
1911	1641	2944	1597	313	306	52	19,7	10,4	3,3	30	15,3	0,7
1912	1273	2264	1181	192	224	47	15,1	9,9	4	18,5	11,2	0,6
1913	1379	2158	1259	226	173	31	16,4	8	2,5	21,2	8,8	0,4

*) Im Jahresbericht von 1908 hat sich ein Druckfehler eingeschlichen, der die Trennung nach den Gruppen von 1—5 und 5—15 Jahren unmöglich macht.

Kurve 2 gibt die prozentische Mortalität graphisch wieder.



Kurve 2.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wir sehen in allen 3 Linien einen starken Hochstand im Jahre 1894, dann eine lange, alle drei gleichmässig betreffende Senkung mit mancherlei kleinen Oszillationen, die eine Gleichwertigkeit unter sich vermissen lassen, und schliesslich einen Anstieg, welcher in den ersten beiden Altersgruppen erheblich unter der 1894er Höhe zurückbleibt, in der dritten sie jedoch überflügelt. Ein Weg, diese Verhältnisse noch etwas prägnanter zur Anschauung zu bringen, ist in der Zusammenziehung mehrerer Jahre gegeben, wodurch grössere Zahlen erlangt werden.

Es starben prozentisch in der Altersklasse von

	1—5	5—15	über 15 Jahren
1894	33,2	13	3,3
1895—1897	17,3	5,7	1,5
1898—1900	13,7	9,1	2,3
1901—1903	14,8	7,1	2,5
1904—1906	13,7	6,3	2,2
1907—1909	—	—	3,2
1910—1912	18,1	9,8	3,6

Dass durch die gehäuften Erkrankungen der letzten Jahre die Altersgruppe der Erwachsenen — nach dem 15. Jahre — besonders schwer betroffen wurde, ergibt auch die Beziehung der Verstorbenen auf 10000 Lebende; auch hier treffen wir Werte, die die Jahre 1890—1894 durchweg und zum Teil erheblich übertreffen (Tab. B).

Auf diesen epidemischen Auftrieb in der Diphtheriekurve unserer Stadt möchte ich noch des Näheren eingehen. Wie eingangs erwähnt wurde, begann er 1909.

In den Jahren 1909—1913 wurden insgesamt aus der Stadt gemeldet von Erkrankungen:

1909	2801	= 31,6	auf	10000	Einwohner;	es starben	360	= 12,9	pCt.
1910	4375	= 47,7	„	10000	„	„ „	477	= 10,9	„
1911	5839	= 61,8	„	10000	„	„ „	649	= 11,1	„
1912	4333	= 44,4	„	10000	„	„ „	434	= 10	„
1913[1]) . . .	4650	= 45,5	„	10000	„	„ „	424	= 9,1	„
	21998						2344	= 10,7	pCt.

Im übrigen Gebiet kamen zur Meldung

1909—1913 . . . 1310 Erkrankungen mit 85 Todesfällen = 6,5 pCt.

Unter den in der Stadt Erkrankten zählten

bis zu 1 Jahr	381	= 1,8 pCt.
zwischen 1 und 5 Jahren	5873	= 26,7 „
„ 5 „ 15 „	10176	= 46,2 „
„ 15 „ 30 „	4212	= 19,1 „
über 30 Jahre	1356	= 6,2 „
	21998	

1) Zusatz bei der Korrektur: Nach Mitteilung des Medizinalamts wurden gezählt Diphtherieerkrankungen im Jahre 1914: 4306 = 41,8 auf 10000 Einwohner; es starben 353 = 8,2 pCt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Sterblichkeit war in den Altersklassen

bis zu 1 Jahr mit	169 Fällen	44,4 pCt.
zwischen 1 und 5 Jahren mit	984 Fällen . . .	16,8 „
„ 5 „ 15 „ „	999 „ . . .	8,8 „
„ 15 „ 30 „ „	125 „ . . .	3 „
über 30 „ „	67 „ . . .	4,9 „

Es standen somit 25,3 pCt. der Gemeldeten jenseits des 15. Lebensjahres. Das ist rund $^1/_4$ aller Erkrankungen. Im übrigen sehen wir den Hauptteil aller Meldungen mit 46 pCt. im Dezennium vom 5. bis 15. Jahre, doch ist dabei zu bedenken, dass es sich in den ersten beiden Gruppen bis zum 5. Jahre mit 28,5 pCt. nur um ein Jahrfünft, die Hälfte obigen Zeitraums, handelt. Die Verrechnung der Erkrankten auf 1000 Lebende der betreffenden Altersklassen zeigt die 2. Gruppe — zwischen 1 und 5 Jahren — am stärksten belastet.

In der Mortalitätstabelle findet das alte Gesetz neue Bestätigung, dass die Krankheit im Säuglingsalter am gefährlichsten auftritt, um dann progressiv bis zur Höhe des Lebens rasch an Malignität einzubüssen, während die späteren Lebensjahre nach dem 30. sich ihr gegenüber wieder etwas hinfälliger erweisen.

Dabei ist eins interessant, die recht beträchtlichen Verschiedenheiten dieser Werte in den einzelnen Jahren; so starben von den Kindern unter 1 Jahr

von den 1909 erkrankten	83	39 oder	46 pCt.,
„ „ 1910 „	40	27 „	67,5 „
„ „ 1911 „	94	51 „	54,3 „
„ „ 1912 „	99	24 „	24,3 „
„ „ 1913 „	65	28 „	43,1 „

Dass hier Intensitätsschwankungen der Epidemie vorlägen, ist an sich schon unwahrscheinlich und erscheint ganz ausgeschlossen, wenn man sieht, wie die Jahresverschiedenheiten in der Altersgruppe der Erwachsenen sich in ganz anderem Wechsel vollziehen. Von den Patienten über 15 Jahren starben

1909 unter	593	28 = 4,9 pCt.
1910 „	1164	41 = 3,5 „
1911 „	1501	49 = 3,3 „
1912 „	1062	42 = 3,9 „
1913 „	1218	31 = 2,5 „

Die Wichtigkeit, für rein statistische Deduktionen mit möglichst grossen Zahlen zu arbeiten, wird hierdurch in ein helles Licht gerückt.

Es bleibt noch die Frage zu erörtern, ob die oben für die jetzige Epidemie nachgewiesene Verteilung der Fälle auf die einzelnen Altersklassen nur für sie charakteristisch ist, oder auch früher, zumal in der milden Phase der Diphtheriekurve, in gleicher oder ähnlicher Weise beobachtet wurde. 1901 bis 1907 hatten wir recht benigne Jahre. In diesem Zeitraum kamen 11121 Erkrankungen mit 927 Todesfällen zur medizinalamtlichen Kenntnis, d. h. 8,3 pCt. Verstorbene.

Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Es standen in der Altersklasse von

unter 1 Jahr . . .	207	= 1,9 pCt.,	davon starben	66	oder 31,9 pCt.
1—5 Jahren . . .	3369	= 30,3 „	„	„	464	„	13,8 „
5—15 „ . . .	5298	= 47,6 „	„	„	348	„	6,6 „
über 15 Jahren . .	2247	= 20,2 „	„	„	49	„	2,2 „

Die Säuglinge sind in ungefähr gleichem Verhältnis vertreten, der Anteil der Erwachsenen beträgt jedoch nur $^1/_5$ der Gesamtsumme.

Und nun das sogenannte „Landgebiet“.

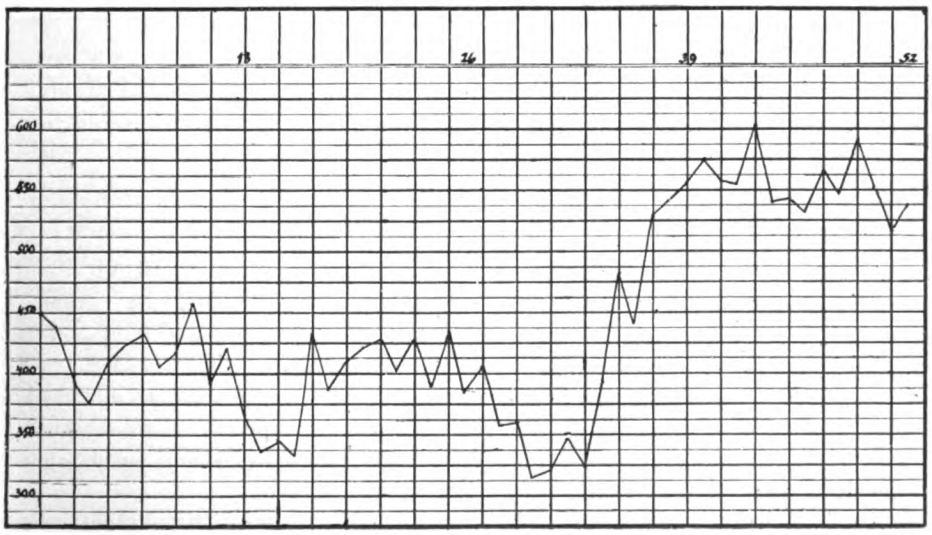
Wie die zuerst gegebene Haupttabelle bekundet, trat auch in ihm, d. h. in den zu Hamburg gehörenden Städten Cuxhaven und Bergedorf samt ihrer Umgebung, seit 1910 eine Steigerung der Erkrankungsziffer auf, die Sterblichkeit wurde jedoch nicht berührt. Die von dort gemeldeten, zu 6,5 pCt. letal geendeten 1310 Fälle verteilten sich also auf die einzelnen Altersgruppen:

Es zählten 1909—1913

unter 1 Jahr	16	oder 1,2 pCt.,	davon starben	6	das sind 37,5 pCt.		
1—5 Jahre	246	„ 18,8 „	„	„	24	„	„	9,8 „	
5—15 „	687	„ 52,4 „	„	„	40	„	„	5,8 „	
15—30 „	279	„ 21,3 „	„	„	8	„	„	2,9 „	} 4,1 pCt.
über 30 „	82	„ 6,3 „	„	„	7	„	„	8,5 „	

Die Säuglinge sind numerisch ein wenig schwächer, die Erwachsenen etwas stärker zugegen als unter den gleichzeitig in Hamburg aufgetretenen Fällen. Auch in der Mortalität springen mancherlei Verschiedenheiten hervor.

Die jahreszeitliche Verteilung der Diphtheriemeldungen weist charakteristische Besonderheiten auf. Kurve 3 zeigt das Ergriffensein der 52 Wochen des Jahres nach den Gesamtfällen der Jahre 1909—13;



Kurve 3.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die Hebung der Kurve in den letzten Monaten des Jahres ist sehr ausgesprochen.

In das	1.	Vierteljahr fielen	23,3	pCt.
„ „	2.	„ . „	22,2	„
„ „	3.	„ „	23,3	„
„ „	4.	„ „	31,2	„

sämtlicher Meldungen.

In einer Besprechung der Diphtheriekurve im vorigen Jahrhundert[1]) hatte ich hervorgehoben, dass die örtliche Verteilung der Erkrankungen an Diphtherie in jedem Jahre erhebliche Differenzen in den einzelnen Distrikten der Stadt zeigt, und dass jeder derselben in den verschiedenen Jahren sehr verschieden stark ergriffen war. Das Gleiche besteht für die Epidemie, welche 1909 einsetzte, zurecht, sie überzog die Stadt nicht gleichförmig, sondern mit unregelmässiger Bildung verschiedener, wechselnder Centren.

Die Beziehungen der Krankheit zur sozialen Lage habe ich an der Hand der bis 1911 vorliegenden Daten eingehend gewürdigt[2]). In den Jahresberichten des Medizinalamts wird für jeden Stadtteil der Wohlstand angegeben, das durchschnittliche jährliche Einkommen, berechnet aus einem Vergleich der Einwohnerzahlen mit dem Einkommensteuerergebnis. Neben der Wohlhabenheit ist in den einzelnen Stadtbezirken aber noch die Zahl der in ihnen wohnenden erkrankungsfähigen Personen zu der Summe der auf sie entfallenden Erkrankungen in Vergleich zu setzen; die Diphtherie ist in erster Linie eine Affektion der Kinder, 75 pCt. obiger Fälle ereigneten sich bis zum Abschluss des 15. Lebensjahres, so muss der in den verschiedenen Stadtteilen stark variierende, im allgemeinen mit grösserer Armut zunehmende Prozentsatz der Kinder mit herangezogen werden. Dieses tat ich, indem ich als beste Charakterisierung der tatsächlichen Frequenz berechnete, wie sich $^3/_4$ der gemeldeten Erkrankungen prozentual zur Gesamtzahl der Kinder verhielten, wie viel der kindlichen Fälle auf je 1000 Kinder des jeweiligen Bezirks kamen.

Wie in jenem Aufsatz möchte ich hier unter Mitverwertung der Zahlen aus den Jahren 1912 und 1913 eine Gegenüberstellung der drei reichsten und der beiden ärmsten grösseren — über 10000 Einwohner zählenden — Stadtbezirke geben; jene haben ein durchschnittliches Einkommen über 1500, diese unter 450 Mark. Es handelt sich um:

1) F. Reiche, Diphtherie. Die Gesundheitsverhältnisse Hamburgs im 19. Jahrhundert. Hamburg 1901, Voss.

2) F. Reiche, Diphtherie und soziale Lage. Med. Klinik. 1913. Nr. 33.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

	Durchschnittliches jährlich. Einkommen pro Kopf	Durschnittliche Einwohnerzahl	Zahl der gemeldeten Diphtherie-fälle	Zahl der Todesfälle an Diphtherie in diesen Jahren	Prozentsatz der Kinder in dem Bezirk
I. Harvestehude .	4004,46 Mark	25425	488	20	21,7
II. Roterbaum . .	2743,99 „	31008	458	22	19
III. Hohenfelde . .	1569,56 „	31303	541	31	23,6
IV. Barmbeck . . .	440,36 „	99024	2973	293	34,6
V. Billwärder Ausschlag	390,15 „	48341	1283	225	37,9

	Demnach erkrankten auf je 1000 Lebende	Demnach starben von d. Erkrankten in Prozenten	Demnach fielen von den Erkrankungen unter Kindern auf je 1000 Kinder
I. Harvestehude	19,2	4,1	66,3
II. Roterbaum	14,7	4,8	58,3
III. Hohenfelde	17,3	5,7	54,9
IV. Barmbeck	30	9,9	65,8
V. Billwärder Ausschlag . .	26,5	17,5	52,5

Es sind hier die Gesamtziffern der 5 Jahre (1909—13) verwertet, im Jahresdurchschnitt verhalten sich die Stadtbezirke I, II, III, IV, V wie 13,26 — 11,66 — 10,98 — 13,16 — 10,50 in der letzten Kolumne.

So ergibt sich, dass die vorwiegend von Einfamilienhäusern besetzten, von zahlreichen Gärten und Anlagen unterbrochenen und von weiten Strassen durchzogenen Stadtteile hier zum Teil eine höhere Frequenz unter ihren Kindern als die engräumig bebauten, Mietskasernen und Hinterhäuser aufweisenden und weit mehr von unsesshafter Bevölkerung bewohnten Distrikte bieten, dass der höchste Wert auf den reichsten, der niedrigste auf den ärmsten Bezirk fällt, genau das Gegenteil dessen, was man a priori erwarten müsste, tritt hervor. Wie sehr man die Zahl der Kinder mit in Rechnung stellen muss, ersieht man aus der Reihe, welche die Erkrankungen auf je 1000 Lebende wiedergibt; ohne diese notwendige Korrektur würden die schlechtsituierten Teile auch am stärksten belastet erscheinen. Nur hinsichtlich der Mortalität zeigen sich auffallend starke Beziehungen zur mittleren Wohlhabenheit, eine progressive Abstufung je nach grösserem durchschnittlichen Wohlstand. Die Stadtteile I—IV sind auf trockenem Geest-, V ist auf feuchtem Marschboden gelegen; auch hier springt eine mit dem Untergrund möglicherweise zusammenhängende Verschiedenheit nicht hervor.

Ich bin in der Lage, die gleichen Verhältnisse auf noch breiterer Basis zu prüfen, da ich die räumliche Verteilung der akuten Infektionskrankheiten in Hamburg während des Jahrzehnts von 1901—1910 für das Mosse-Tugendreichsche Handbuch „Krankheit und soziale Lage“ [1])

1) München 1913. J. H. Lehmann.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zusammenstellte; mit Vervollständigung der dabei gegebenen Zahlen bis 1913 überblicken wir eine Periode von 13 Jahren. Zur Betrachtung stehen die beiden reichsten Stadtteile Roterbaum und Harvestehude auf der einen, die beiden ärmsten Billwärder Ausschlag und Veddel auf der anderen Seite. Die Einwohnerzahl betrug in:

	A. Harvestehude	B. Roterbaum	C. Billwärder Ausschlag	D. Veddel
1901	18 352	29 146	36 833	4977
1913	26 279	30 974	52 681	7902
im Durchschnitt 1901—1913	25 195	31 035	47 183	7143
Das durchschnittliche jährliche Einkommen pro Kopf:				
1901	2942,09 Mark	2197,04 Mark	290,13 Mark	350,40 Mark
1913	4288,50 „	2850,12 „	426,50 „	436,37 „
Der Anteil der Kinder	21,7 pCt.	19 pCt.	34,6 pCt.	37,9 pCt.
Die Zahl der Diphtheriemeldungen 1901—1913	A und B: 1623		C und D: 1948	
und d. Diphtherietodesfälle 1901—1913	69 = 4,25 pCt.		292 = 14,99 pCt.	
Die Zahl der Kinder	11 367		19 032	
Von den Erkrankungen unter Kindern ($^3/_4$ der Gesamterkrankungen) fielen auf je 1000 Kinder in diesen 13 Jahren	107,1		76,8	
Mithin durchschnittlich im Jahre	8,2		5,9	

Wir stossen hier auf die gleichen Endergebnisse wie in der früheren, eine geringere Zahl von Jahren, aber allein Jahre epidemischen Anstiegs umfassenden Uebersicht: die ganz verschiedenen Mortalitätswerte und die fehlende Begünstigung der Morbidität durch die im Gefolge der Armut ziehenden ungünstigen hygienischen Momente.

Dass trotz ausreichender armen- und kassenärztlicher Versorgung in den armen Quartieren bei grösserer Sorglosigkeit der Patienten bzw. ihrer Eltern viele leichte, sicher diphtherische Anginen — zumal nach dem bakteriologischen Untersuchungsergebnis — nicht zur ärztlichen und damit zur medizinalamtlichen Kenntnis gelangen, wodurch die Höhe der Mortalität sich als relativ zu hoch, die Ausbreitung unter der, insonderheit unter der kindlichen Bevölkerung als zu niedrig angegeben erweist, steht wohl ausser allem Zweifel; ich glaube aber nicht, dass dieser Fehler derartig gross sein kann, dass er jene Zahlen von Grund aus falsch gestaltet.

An den Erkrankungen war das männliche und weibliche Geschlecht in sehr verschieden hohem Grade beteiligt.

In der Gesamtheit der Meldungen (23 308) von 1909—1913 fielen auf jenes mit 10 636 Fällen 45,6 pCt., auf dieses mit 12 672 Fällen aber 54,4 pCt.; sehr viel erheblicher ist diese Verschiedenheit bei den Erwachsenen, den Patienten über 15 Jahren; hier waren die Männer mit 2179 zu 36,8 pCt., die Frauen mit 3750 zu 63,2 pCt. vertreten; demgegenüber ist das Verhältnis des männlichen zum weiblichen Geschlecht bei den Kindern wie 48,7 : 51,3 pCt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es war mir von Interesse zu eruieren, ob diese ausgeprägte Differenz bereits in früheren Jahren vorgelegen hat. Seit 1895 enthält die Hamburgische Medizinalstatistik darüber genaue Ausweise. Seit dieser Zeit wurden 43 341 Diphtherieerkrankungen gemeldet, und zwar:

	insgesamt	bei den Kindern	nach dem 15. Lebensjahr
Männer	19737 = 45,5 pCt.	48,8 pCt.	35,1 pCt.
Frauen	23 604 = 54,5 „	51,2 „	64,9 „

Auch hier die gleiche Präponderanz des weiblichen Geschlechts, insonderheit unter den Erwachsenen. Bei den ins Krankenhaus verlegten Fällen zeigt sich ein ähnliches Verhältnis.

Die Ueberweisung von Diphtheriekranken in Spitalbehandlung hat von Jahrzehnt zu Jahrzehnt zugenommen. Das wachsende Vertrauen der Bevölkerung zu den dort getroffenen Einrichtungen, der Gedanke an die im Krankenhaus am mühelosesten durchführbare Serumtherapie waren hierfür massgebend. Glaeser, der von den Aufnahmeziffern im damaligen alleinigen Allgemeinen Krankenhause ausging, konstatierte, dass von 1880—1884 nur 8,4 pCt. der überhaupt in der Stadt zur Meldung gekommenen Fälle in diesem zur Aufnahme kam; 1890—1894, in den Jahren vor Einführung der spezifischen Behandlung, ist der nach den Meldungen aus dem St. Georger und dem Eppendorfer Krankenhaus berechnete Prozentsatz 23,7. Vergleichen wir jetzt die ersten Jahre nachher mit den Jahren günstigster Mortalität 1903—1906 und der jetzigen Epidemie, so resultiert folgende aus den Berichten des Medizinalamts gewonnene Uebersicht:

	Gesamtmortalität	Prozentsatz der ins Krankenhaus Geschickten	Mortalität in den Krankenhäusern	Mortalität unt. den zu Haus Verpflegten
1895—1898 . . .	7,2 pCt.	29,4	14,1 pCt.	4,3 pCt.
1903—1906 . . .	8,1 „	30,5	13 „	6 „
1909—1913 . . .	13,2 „	49,7	15,1 „	6,6 „

Auf der mir bis zum 1. 10. 1913 unterstellten Diphtherieabteilung des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Eppendorf wurde weitaus die grösste Zahl der unseren Krankenhäusern zugewiesenen Fälle behandelt. Seit der Eröffnung des neuen Infektionspavillons Juni 1907 kamen bis zu jenem Termin 8387 Patienten mit echter, durch den Nachweis der Löfflerschen Bazillen einwandfrei sichergestellter Diphtherie zur Aufnahme und Entlassung; 1063 verstarben (12,7 pCt.).

Im Oktober 1909 richtete ich bei der Häufung der Fälle neben den Krankenjournalen eine ständig kontrollierte, von mir in Gemeinschaft mit meinem Assistenten fortlaufend bearbeitete, die uns wichtig erscheinenden Einzelfragen eingehend berücksichtigende Listenführung ein, welche den nachfolgenden Darlegungen zu Grunde liegt. Dank dieser Mitarbeiterschaft kann ich eine in allen Punkten gesichtete und geprüfte, nach besten Kräften zuverlässige Uebersicht hier geben. Es sind nicht

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zusammengestellte statistische Zahlen verschiedener Provenienz, sondern ein eigenbeobachtetes, einheitliches und vielfach nach Häufigkeitswerten abgewogenes klinisches Material. In drei Veröffentlichungen in den „Mitteilungen aus den Hamburgischen Staatskrankenanstalten“ [1]), deren letzte bis Juni 1913 reichte, habe ich über je 2000 mit Behring'schem Serum behandelte Patienten in tabellarischer Registrierung als Unterlage späterer Schlussfolgerungen berichtet; ihnen seien die letzten 299 Fälle, die ich von Juni 1913 bis Ende September 1913 bis zu ihrer Entlassung aus dem Krankenhause behandelte, in gleicher Bearbeitung angereiht.

Tabelle C.

	Es erhielten kein Serum	Mit Serum behandelt: am 1. Krankheitstag	am 2. Krankheitstag	am 3. Krankheitstag	am 4. Krankheitstag	am 5. Krankheitstag	am 6. Krankheitstag	über 7 Tage	Zusammen	Durchschnittliche Serumdosis (abgerundet)	Gesamtsumme	Komplikationen: Larynx	Tracheotomie	Nase	Augen	Zunge	Lippen	Haut	Vulva	Hämorrhag. Diathese
Bis 1 Jahr I geh.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
II „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
III „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
III gest.	—	—	1	—	—	—	—	—	1	1500	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—
1—5 Jahre I geh.	3	9	6	3	1	—	—	—	19	1550	22	3	—	11	—	1	1	—	1	—
II „	—	1	5	1	1	2	1	1	12	2900	12	3	1	3	1	—	—	—	—	—
III „	—	1	3	4	3	3	—	—	14	4200	14	15	10	11	—	1	1	2	—	—
III gest.	1	1	2	—	3	1	—	—	7	4300	8	4	3	1	—	—	—	—	—	3
5—15 Jahre I geh.	15	22	31	13	8	2	—	—	76	1700	91	4	—	18	—	1	1	—	—	—
II „	2	3	7	6	—	3	—	—	19	2900	21	6	—	9	—	—	—	—	—	—
III „	—	1	9	4	5	2	1	—	22	5400	22	4	3	18	2	—	1	—	—	—
III gest.	—	—	2	4	5	1	—	—	12	5600	12	2	1	4	1	—	—	—	—	12
15—25 Jahre I geh.	20	1	20	5	4	1	—	—	31	1800	51	1	—	—	—	—	—	—	—	—
II „	—	—	3	2	2	—	—	—	7	1900	7	—	—	1	—	—	—	—	—	—
III „	—	—	2	2	1	1	—	—	6	4750	6	—	—	1	—	—	—	—	—	—
III gest.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25—50 Jahre I geh.	4	3	9	4	1	—	—	—	17	1500	21	—	—	—	—	—	—	—	—	—
II „	3	—	—	1	—	—	—	—	1	3000	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—
III „	1	1	2	—	2	—	—	1	6	6500	7	1	1	1	—	—	—	—	—	—
III gest.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Im ganzen	49	43	102	49	36	16	2	2	250	—	299	44	20	78	4	3	4	2	1	15
davon starben	1	1	5	4	8	2	—	—	20	—	21	7	5	5	1	—	—	—	—	15

Es handelt sich um 299 Erkrankungen, von denen 21 letal verliefen, d. h. 7 pCt.; 250 von ihnen erhielten Serum, und von ihnen starben 20 oder 8 pCt. Das bei ihnen zur Anwendung gekommene durchschnittliche

1) F. Reiche und W. H. Leede, Mitteilungen aus der Diphtheriestation. Mitteil. a. d. Hamb. Staatskrankenanst. XIII. 13. — F. Reiche, 2000 weitere mit Behring-schem Serum behandelte Diphtheriefälle. Ebenda. XIV. 4. — F. Reiche, Weitere Mitteilungen zur Bewertung des Behringschen Heilserums bei Diphtherie. Ebenda. XIV. 9.

Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Serumquantum ist der Aufstellung hinzugefügt und ebenso sind die wichtigsten Komplikationen genannt.

Vom Oktober 1909 bis 30. 9. 1913 wurden darnach 7314 Diphtheriekranke auf meiner Station behandelt, 886 starben, die Mortalität war mithin 12,1 pCt. Aus obiger Tabelle erhellt bereits, dass ich eine Sonderung des Materials nach Altersklassen vornahm und zwar wurden hierfür die in der früheren Hamburgischen Medizinalstatistik üblichen Gruppen beibehalten — die jetzige trennt nach dem 15. Jahre nur die zwischen 15 und 30 Jahren Zählenden von den nach dem 30. Jahre Stehenden — und gleichzeitig auch die leichten Verlaufsformen (I) von den mittelschweren (II) und schweren (III) trennte. Es schien dieses geboten, um die Art und Zusammensetzung unseres Materials ganz allgemein zu charakterisieren, denn in dem Eppendorfer keiner Aufnahme sich versagenden Krankenhaus muss es naturgemäss anders gebildet sein, als beispielsweise in dem Hamburg-St. Georger, das eine weit kleinere Station besitzt und demgemäss nur für schwerere Verlaufsformen sich öffnet, die leichteren eventuell nach Eppendorf überweisend. Die Schwierigkeiten, die jenes Vorgehen involviert, liegen einmal in dem subjektiven Moment der Abschätzung zwischen obigen Graden und zweitens in der fehlenden Möglichkeit, hierbei die durch Einleitung einer Behandlung rechtzeitig umgestimmten, aus einem schwereren in einen leichteren Ablauf gelenkten Fälle ihrer ursprünglichen Form nach einzuschätzen. Man wird dem Wesen dieses Einwandes gerecht werden, wenn man in Fragen der Therapie neben den Unterabteilungen auch die Altersgruppen als Gesamtheiten betrachtet.

Meine 7314 Kranken verteilen sich folgendermassen:

Es zählten		davon verliefen als		es starben in Gruppe III	so war die Mortalität in den Hauptgruppen
bis 1 Jahr:	122 = 1,7 pCt. der Gesamtzahl	I	37		
		II	19		
		III	66	47 = 71,2 pCt.	38,5 pCt.
1—5 Jahre:	1904 = 26,0 pCt. der Gesamtzahl	I	526		
		II	522		
		III	856	394 = 46,0 „	20,7 „
5—15 Jahre:	3070 = 42,0 pCt. der Gesamtzahl	I	1059		
		II	822		
		III	1189	361 = 30,5 „	11,7 „
15—25 Jahre:	1552 = 21,2 pCt. der Gesamtzahl	I	871		
		II	351		
		III	330	54 = 16,4 „	3,5 „
25—50 Jahre:	639 = 8,7 pCt. der Gesamtzahl	I	291		
		II	142		
		III	206	27 = 13,1 „	4,2 „
über 50 Jahre:	27 = 0,4 pCt. der Gesamtzahl	I	10		
		II	6		
		III	11	3 = 27,3 „	11,1 „

Der jüngste Patient zählte 17 Tage, der älteste 71 Jahre.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Toten stellen die Gesamtheit der an der Diphtherie und ihren Komplikationen Verstorbenen dar. Es sind viele darunter, bei denen die Sektion neben der schweren Rachenerkrankung und ihren bronchopneumonischen, kardialen und nephritischen Folgezuständen sowie mancherlei sekundären ausschliesslich von der Diphtherie eingeleiteten Infektionen mehr oder minder schwere, zuweilen schon im Leben hervorgetretene andere, vorher bestandene Affektionen aufdeckte, die ebenfalls ihren Teil zum Tode beigetragen haben; vor Allem sind die Rhachitis, der Status thymo-lymphaticus — der ganz ungewöhnlich oft zugegen war — und Drüsentuberkulosen in jugendlichen Jahren und Tuberkulosen und Herzfehler bei den Aelteren zu nennen. Ich halte mich aber nicht für berechtigt, diese Fälle aus der Reihe der übrigen zu streichen, denn alle die Träger dieser Leiden waren bis zum Augenblick des Erkankens an der Diphtherie sich ihrer unbewusst gewesen und waren in voller scheinbarer Gesundheit infiziert worden. Es würde ins Uferlose führen, wollte man einer akuten Infektionskrankheit gegenüber das von ihr dahingeraffte Material in dieser Weise kritisch unter die Lupe nehmen, um an ihrer Mortalität zu deuteln.

Nur in einem Punkte sei es gestattet, die notwendigen Zahlen zu geben, die es erlauben, bezüglich einiger therapeutischer Fragen etwaige Modifikationen vorzunehmen. Wie schon erwähnt wurde, erlagen 201 von unseren Patienten der Krankheit in den ersten 24 Stunden des Spitalaufenthalts. Von vornherein musste hier jegliche so sub finem eingeleitete Therapie machtlos sein. 156 von ihnen hatten Serum erhalten, 45 nicht. Es zählten

bis zu 1 Jahre	9,	ohne Serum behandelt		3
1— 5 „	89,	„	„	„ 21
5—15 „	74,	„	„	„ 18
15—25 „	15,	„	„	„ 1
25—50 „	11,	„	„	„ 2
über 50 „	3,	„	„	„ —
Zusammen . .	201,	ohne Serum behandelt		45

Aufgenommen wurden sie

am	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	einem späteren	unbekannten	Krankheitstage
	7	23	44	38	41	11	3	19	15	
kein Serum bekamen mehr:	1	2	4	3	8	7	2	16	2	

Diese Zahlen werden bei der Tabelle der Serumbehandelten (Tabelle G) Berücksichtigung finden.

Hinsichtlich des Geschlechts trennen sich unsere 7314 Patienten in folgender Weise:

Es waren von den

122	Kranken	unter 1 Jahre	66	männl. u.	56	weibl.	= 54,1 : 45,9	pCt.
1904	„	zwischen 1— 5 Jahren	946	„ „	958	„	= 49,7 : 50,3	„

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

3070	Kranken	zwischen	5—15	Jahren	1480	männl.	u.	1590	weibl.	= 48,2 : 51,8 pCt.
1552	„	„	15—25	„	561	„	„	991	„	= 36,1 : 63,9 „
639	„	„	25—50	„	234	„	„	405	„	= 36,6 : 63,4 „
27	„		über 50	„	6	„	„	21	„	= 22,2 : 77,8 „

Im Ganzen verliefen als

leicht I	2794	= 38,2 pCt. aller Fälle
mittelschwer II	1862	= 25,5 „ „ „
schwer III	2658	= 36,3 „ „ „

Es starben 886 = 12,1 pCt., wobei die Sterblichkeit in Gruppe III mit 886 unter 2658 Kranken = 33,3 pCt. war. Von ihnen starben 201 in den ersten 24 Stunden des Krankenhausaufenthalts (22,6 pCt.).

Die Diagnose der Diphtherie geschah allemal so, dass bei klinisch vorliegenden entzündlichen Erscheinungen im Rachen — die ganz seltenen primären Lokalisationen in der Nase und den Luftwegen werden ihnen zugerechnet — die bakteriologische, stets auch kulturell durchgeführte Untersuchung den Ausschlag gab. In der grossen Mehrzahl der Beobachtungen deckt sich die so gewonnene Diagnose mit der klinischen Beurteilung, wie wir sie bis zu der Löfflerschen Entdeckung der kausalen Mikroben zu üben gewohnt waren. Nur in der Gruppe der leichten Verlaufsformen befinden sich viele, die wir früher nach dem lokalen Befunde nicht auf die Diphtherieabteilungen gelegt hätten. Akut entzündliche Erscheinungen lagen allemal vor, das Aussehen der Fauces entsprach aber mehr einer Angina simplex acuta oder ihrem follikulären s. lakunären Bilde.

Zahlreich waren die Komplikationen des diphtherischen Rachenprozesses, die während der Krankenhausbeobachtung zu unserer Kenntnis kamen. Sie sind in umstehender Tabelle D. übersichtlich zusammengestellt.

Von erheblicher Bedeutung waren Beteiligungen seitens des Kehlkopfes, schon weil sie in einer grossen Zahl der Beobachtungen ein aktives Eingreifen erheischten. In den einzelnen Altersgruppen traten sie in sehr verschiedener Häufigkeit auf und ebenso boten sie in ihnen eine stark variierende Schwere.

Sie zeigten sich im Verlauf der klinischen Beobachtung bei den Patienten

bis zu 1 Jahre	unter	122	mit	50	zu	41,0	pCt.	
von 1— 5 Jahren	„	1904	„	449	„	23,6	„	
„ 5—15	„	3070	„	283	„	9,2	„	
„ 15—25	„	1552	„	50	„	3,2	„	
„ 25—50	„	639	„	27	„	4,2	„	
„ über 50	„	27	„	4	„	14,8	„	

Die Tracheotomie wurde notwendig bei den Patienten

bis zu 1 Jahre	unter	50	mit	39	zu	78,0	pCt.	} 68,7 pCt.
von 1— 5 Jahren	„	449	„	304	„	67,7	„	
„ 5—15	„	283	„	143	„	50,5	„	
„ 15—25	„	50	„	14	„	28,0	„	
„ 25—50	„	27	„	7	„	25,9	„	
„ über 50	„	4	„	—				

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle D.

		Larynx		Nase	Augen	Zunge	Lippen	Mittelohr	Haut	Vulva	Hämorrhagische Diathese	Nephritis
		Insgesamt	Davon tracheotomiert									
Bis 1 Jahr	I geh.	4	—	13	1	—	—	—	—	—	—	—
	II „	—	—	6	—	—	—	—	—	—	—	—
	III „	11	6	11	2	—	—	—	—	—	—	1
	gest.	35	33	21	1	—	—	2	—	—	2	1
1—5 Jahre	I geh.	9	—	72	1	5	1	1	1	1	—	4
	II „	58	2	129	5	4	4	—	3	1	—	15
	III „	181	138	208	9	10	10	—	12	3	1	27
	gest.	201	164	202	12	5	4	1	3	—	67	17
5—15 Jahre	I geh.	9	—	55	1	2	5	—	2	1	—	13
	II „	39	—	100	4	4	5	—	3	1	—	15
	III „	125	71	265	3	8	11	—	15	1	1	56
	gest.	110	72	216	6	6	3	1	2	—	104	37
15—25 Jahre	I geh.	6	—	8	1	—	—	—	—	—	—	4
	II „	4	—	9	—	—	—	1	—	—	—	6
	III „	22	6	52	3	2	3	1	—	—	—	15 (+1)
	gest.	18	8	19	—	1	2	—	—	—	1	4
25—50 Jahre	I geh.	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1
	II „	3	—	5	—	—	—	—	1	—	—	(1)
	III „	13	2	21	1	—	1	—	1	—	—	20
	gest.	10	5	6	1	—	—	—	—	—	1	2
über 50 Jahre	I geh.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	II „	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1
	III „	1	—	—	—	—	—	1	1	—	—	1
	gest.	2	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Insgesamt . .		863	507	1421	51	47	49	8	44	8	177	242
Geheilt . .		487	225	956	31	35	40	4	39	8	2	181
Verstorben . .		376	282	465	20	12	9	4	5	—	175	61
Mortalität in pCt. . .		43,6	56,6	32,7	39,2	—	—	50,0	—	—	—	25,3

Trotz dieses Eingriffs erlagen ihrer Diphtherie bei den Patienten

bis zu 1 Jahre	von 39	mit 33	doch 84,6 pCt.	} 57,4 pCt.		
von 1— 5 Jahren	„ 304	„ 164	„ 53,9	„		
„ 5—15	„ 143	„ 72	„ 50,3	„		
„ 15—25	„ 14	„ 8	„ 57,1	„		
„ 25—50	„ 7	„ 5	„ 71,4	„		
„ über 50	„ —	„ —				

Auch aus dieser Aufrechnung erschliesst sich die Notwendigkeit, bei jeder Betrachtung von Diphtheriekranken und der Ergebnisse des Krankheitsverlaufes die Altersklassen aufs schärfste zu sondern. Die Neigung zu laryngealen Komplikationen und die Schwere der letzteren, die sich einmal in der Häufigkeit der Tracheotomienotwendigkeit und zweitens in ihrer Letalität ausdrückt, differiert stark je nach dem Lebensalter, ist am schwersten bei den Säuglingen, um dann rasch abzusinken, nach der Zeit der Adoleszenz wieder anzusteigen; die erste und letzte dieser 3 Uebersichten lassen dieses klar erkennen, vielleicht

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sind in der dritten die Jahre nach den 15. noch zu gering vertreten, um voll ausschlaggebend zu sein.

Ueber die Tracheotomie-Ergebnisse früherer Jahre vermag ich aus dem Eppendorfer Krankenhause folgende Daten zu geben: es handelt sich um die 2 Perioden der 5 Jahre vorbehringscher Zeit 1890—1894 (Mitte 1889 wurde das Eppendorfer Krankenhaus eröffnet) und der 5 Jahre mildester Diphtherie 1902—1906 im Vergleich zu den Jahren der jetzigen Epidemie. Der Luftröhrenschnitt wurde

A. 1890—1894 . . . . . bei 371 Patienten = 21,8 pCt. aller Aufnahmen notwendig
B. 1902—1906 . . . . . „ 177 „ = 12,6 „ „ „ „
C. Okt. 1909—Sept. 1913 „ 507 „ = 6,9 „ „ „ „

Es zählten:

	1890-94	davon starben		1902-06	davon starben	
unter 1 Jahr	14	13 = 92,8 pCt.	61,2 pCt.	8	7 = 87,5 pCt.	42,85 pCt.
1— 5 Jahre	262	156 = 59,5 „		111	44 = 39,6 „	
5—15 „	88	43 = 48,7 „		55	12 = 21,8 „	
15—25 „	6	6 =	100 pCt.	2	1 =	66,7 pCt.
über 25 „	1	1 =		1	1 =	
	371	219 = 59,0 pCt.		177	65 = 36,7 pCt.	

Ordnet man die Patienten nach dem Tag ihrer Krankheit, an dem die Aufnahme in Krankenhauspflege erfolgte, so ergibt sich folgendes Bild, bei dem eine Trennung nach dem Lebensalter nicht durchgeführt wurde, da jenseits des 15. Lebensjahres nur 21 Tracheotomien gemacht wurden. Von den Kranken mit bekanntem Krankheitsanfang, die — meist am 1. oder 2. Tage ihres Kankenhausaufenthalts — tracheotomiert wurden, kamen zu uns am

	1. Tage	2. Tage	3. Tage	4. Tage	5. Tage	6. Tage	7. Tage	später
	31	122	126	74	47	25	11	32
davon starben . . .	12	65	63	50	24	19	7	20
das sind in pCt. . .	38,7	53,3	50,0	67,6	51,1	76,0	63,6	60,6
	50,3 pCt.		56,5 pCt.		59,7 pCt.		62,8 pCt.	

Ganz allgemein sehen wir so ein leichtes Ansteigen der Mortalität, an je späterem Krankheitstermin die Kranken zur Aufnahme gelangten, bei denen eine diphtherische Kehlkopfstenose den Luftröhrenschnitt verlangte.

Ueber die bei uns übliche Operation hat C. W. Leede[1]) eingehende Mitteilungen gemacht; wir bevorzugten zuletzt ganz die quere Durchtrennung der Haut bei Vornahme des Eingriffs sowohl wegen der Erleichterung der operativen Massnahmen wie auch wegen des kosmetischen Heilungserfolges.

An Wichtigkeit hinter den, wie wir sahen, recht häufig ein aktives Vorgehen benötigenden Komplikationen seitens des Kehlkopfes zurück-

1) W. Leede, Die Tracheotomia inf. mit kleinen queren Hautschnitten bei Diphtherie und ihre Nachbehandlung Münchener med. Wochenschr. 1912. Nr. 23.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

stehend, an Häufigkeit ihnen überlegen sind die Beteiligungen der Nase an dem diphtherischen Rachenprozess. Bei Säuglingen war wiederholt nur die Nase ergriffen. Wir haben diese Komplikationen stets da notiert, wo entweder sichtbare pseudomembranöse Veränderungen an der Schleimhaut des Septums oder der Muscheln zugegen waren, oder ein reichlicher trübseröser oder serös-hämorrhagischer Ausfluss aus der Nase auf ihre Miterkrankung hindeutete und der kulturelle Nachweis der Löffler'schen Bazillen positiv ausfiel, nicht nur da, wo wir aus dem Nasenschleim Diphtheriebazillen züchten konnten.

Mitbefallen war unter den als

		der Kehlkopf	die Nase
leicht verlaufenen	2794 . . .	mit 29 Fällen zu 1 pCt.,	mit 149 zu 5,3 pCt.
mittelschwer „	1862 . . .	„ 105 „ „ 5,6 „	„ 250 „ 13,4 „
schwer „	2658 . . .	„ 729 „ „ 27,4 „	„ 1022 „ 38,4 „
den verstorbenen	886 . . .	„ 376 „ „ 42,4 „	„ 465 „ 52,5 „

Im Einzelnen ergab sich die folgende Anordnung: Nasenbeteiligung war zugegen unter den

122	Patienten	im ersten Lebensjahr bei . . .	51 = 41,8 pCt.	
1904	„	zwisch. 1 und 5 Jahren „ . . .	511 = 32,1	„
3070	„	„ 5 „ 15 „ „ . . .	636 = 20,7	„
1552	„	„ 15 „ 25 „ „ . . .	88 = 5,7	„
639	„	„ 25 „ 50 „ „ . . .	33 = 5,2	„
27	„	über 50 „ „ . . .	2 = 7,4	„

Rasch sinkt die Frequenz in den Altersgruppen der Kindheit ab, um dann nach dem 15. Jahre keine wesentliche Veränderung zu erfahren.

Diphtherische Konjunktividen traten an Häufigkeit gegenüber den eben genannten beiden Komplikationen weit in den Hintergrund. Ueber sie ist aus meiner Abteilung von Nordmann[1]) berichtet worden. Er stellte 17 Fälle zusammen, in der Folgezeit kamen noch 34 weitere hinzu.

Die Bevorzugung jugendlicher Lebensklassen, eine ständige Abnahme, je höher diese rücken, ist hier offensichtlich:

Conjunctivitis diphtherica bestand unter

122	Patienten	bis zu 12 Monaten bei	4 = 3,3 pCt.		
1904	„	zwisch. 1 und 5 Jahren „	27 = 1,4	„	0,9 pCt.
3070	„	„ 5—15 „ „	14 = 0,5	„	
1552	„	„ 15—25 „ „	4 = 0,3	„	
639	„	„ 25—50 „ „	2 = 0,3	„	0,3 pCt.
27	„	über 50 „ „	—	—	

Und sie fand sich unter den

2794	leichten Verlaufsformen	mit 4 Fällen	zu 0,1	pCt.
1862	mittelschweren „	„ 9 „	„ 0,5	„
2658	schweren „	„ 38 „	„ 1,4	„
886	letalen „	„ 20 „	„ 2,3	„

Bei 40 dieser Kranken waren beide Augen ergriffen, bei 11 nur eins.

1) L. Nordmann, Beiträge zur Kasuistik und Therapie der Diphtherie der Konjunktiva. Diss. Strassburg i. Els. 1911.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In die Wintermonate fiel, wie schon Nordmann hervorhob, die ganz überwiegende Mehrzahl dieser diphtherischen Konjunktividen.

Die Infektion der Augenbindehäute erfolgte auf verschiedenem Wege. Unzweifelhaft primär war die Erkrankung bei einem meiner Assistenten, dem nachts bei einer Tracheotomie ein Spritzer aus der Luftröhrenwunde ins linke Auge flog, worauf sich im Laufe des folgenden Tages eine heftige Entzündung mit Bildung von Pseudomembranen, intensivem Schmerz und starker eitriger Sekretion entwickelte. Aus den Absonderungen und von den Belägen wurden Diphtheriebazillen gezüchtet. Rasche Rückbildung der krupösen Erscheinungen — unter Seruminstillation und 10 proz. Protargoleinträufelungen — binnen 3, der ganzen Affektion binnen 7 oder 8 Tagen: am 10. linksseitige Rachendiphtherie, am 11. waren Rachen und Kehlkopf befallen. Serum VI, mittelschwerer Verlauf.

Nach den anamnestischen Angaben waren in noch weiteren 4 Fällen, bei Kindern von 2—7 Jahren, die Augen zuerst von der Diphtherie ergriffen gewesen; die Symptome von seiten der anderen Schleimhäute — bei einem 7jährigen Mädchen lag nur eine starke Rhinitis vor, bei den übrigen Kindern eine schwere Rachendiphtherie — schlossen sich erst nach einer Reihe von Tagen an.

Es ist wahrscheinlicher, dass das Krankheitsvirus durch den Ductus nasolacrymalis abwärts wanderte, als dass es zu einer Infektion der tieferen Schleimhäute durch auf die Lippen herabrinnendes oder mit den Fingern verschmiertes Konjunktivalsekret kam, ganz wird sich dieser Uebertragungsweg bei den Kindern aber nicht von der Hand weisen lassen.

Ebenso scheint mir der gleiche Modus der Infektion durch den Thränennasengang der weitaus häufigste bei der sekundären Beteiligung der Augenbindehäute an der diphtherischen Rachenerkrankung zu sein. Nicht selten waren die Nasenhöhlen offenkundig mitergriffen, überhaupt überwogen die schweren Fälle mit 38 (oder 74,5 pCt.) gegenüber 13 leichten und mittelschweren ganz erheblich.

20 dieser Patienten — 39,2 pCt. — starben, bei den übrigen 31 blieben dreimal Hornhauttrübungen nach der Konjunktivaldiphtherie zurück, bei einer Erwachsenen allerdings nur in schwerem und die Sehkraft des einen Auges erheblich behinderndem Grade. Meist verlief diese Komplikation relativ leicht und ohne stärkere entzündliche Schwellung. Auf ihre Therapie werden wir später noch kurz zurückzukommen haben.

Das Miterkranken von Zunge und Lippen, mehr oder minder ausgebreitete weissliche oder graugelbliche Pseudomembranen auf ihnen, wurde mit 47 bzw. 49 Einzelbeobachtungen nicht allzuhäufig, und zwar vorzugsweise bei Kindern, konstatiert. Bei ihnen betrug ihre Frequenz 0,86 bzw. 0,84 pCt. Schwere Verlaufsformen waren bevorzugt, doch nur mit rund zwei Dritteln der Fälle.

Vulvitiden wurden nur selten gesehen; die pseudomembranösen Diphtheriebazillen reichlich beherbergenden Veränderungen nahmen nie

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

einen grösseren Umfang oder tiefere Progredienz an, von im ganzen acht Beobachtungen betraf die Hälfte leichte und mittelschwere Verlaufsbilder, und unter den schweren ist kein letal verlaufener. Manuelle Uebertragungen der Krankheitserreger sind hier wohl anzunehmen, möglicherweise auch Ansiedelungen mit dem Urin wieder ausgeschiedener Löfflerbazillen. Die Heilung war allemal eine vollständige.

Echt diphtherische Mittelohrentzündungen mit Diphtheriebazillen im Sekret kamen nur äusserst selten und stets als sekundäre Erkrankung zur Beobachtung: im ganzen in 8 Fällen, 5 bei Kindern, 4 bei tödlich geendeten Diphtherien. Von den in Heilung Uebergeführten musste bei 2 eine Aufmeisselung gemacht werden. Bei 3 dieser Kranken führte das blutig-dünnflüssigeitrige Sekret zu ausgedehntem Ekzem im Gehörgang, an der Ohrmuschel und in deren nächster Umgebung, und auch hier liessen sich nach Abtupfen des Eiters und Abhebung der krustösen Beläge aus den wunden Hautpartien Diphtheriebazillen leicht in Reinkultur gewinnen.

Dieses führt uns zu den „Hautdiphtherien", von denen unsere frühere Tabelle (D) im ganzen 44 aufführt. Diese Grundsumme schliesst ein Gemisch verschiedenartiger kutaner Affektionen in sich; sie würde erheblich vermehrt werden, wenn wir die kleinen, oft nach unseren Untersuchungen Diphtheriebazillen reichlich in sich hegenden ekzematösen Eruptionen an und unter dem Naseneingang hier mit aufgenommen hätten. Nur 3 Fälle aus der 2. Altersgruppe, die klinisch schwer verliefen, boten sie in umfangreichem, über die mittlere Nasenlippenpartie sich hinziehendem Grade, und diese reihten wir mit in unseren spezifisch kutanen Erkrankungen ein. Die Gehörgangs- und Ohrmuschelekzeme betrafen einen Erwachsenen von 56 Jahren und 2 letal geendete Kinder von 13 und 15 Monaten. Sechsmal fanden wir bei Kindern zwischen 2 und 7 Jahren schmierig belegte impetiginöse Stellen an Backen-, Stirn- und Kinngegend, aus denen Löfflersche Bazillen gewonnen wurden; die anamnestischen Angaben der Eltern und das Aussehen dieser Effloreszenzen sprachen dafür, dass es sich hier um Hautaffektionen handelte, welche bereits wochen- und zum Teil monate- und jahrelang — in letzteren Fällen mit zeitweisem Schwinden und Wiederauftreten — bestanden hatten, und wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir hier an eine sekundäre Infektion von skrophulösen Hautleiden denken, nicht an primär diphtherische Hautleiden, die ihrerseits die Rachenaffektion im Gefolge hatten.

Im Verlauf der Diphtherie bildeten sich mehrfach Affektionen der Haut mit positivem Bazillenbefund aus, die bald mehr einen ekzematösen nässenden, bald mehr einen pustulösen Charakter trugen, immer aber wohl sekundär infizierte Ekzeme oder Pusteln darstellten. Die diphtherische Affektion erschien nur insofern ätiologisch, als von den Kindern der ein Gemisch von Bakterien enthaltende Speichel im Gesicht

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

oder an den Armen verrieben worden war, hier mazerierend und irritierend gewirkt hatte. Diese Stellen sassen fast durchweg im Gesicht, vor allem an den Backen und Mundwinkeln, zweimal auch auf der Kopfhaut, dreimal am Vorderarm, an den Stellen, wo wohl der Kopf beim Schlafen auf ihm ruhte; manchmal schien es, als ob ein Herpes labialis Ausgangspunkt dieser Entzündung gewesen war. Wir zählten 17 dieser Fälle, alles waren Kinder von 3—10 Jahren. Hierzu kommen 6 Panaritien, aus deren Eiter auch der Löfflerbazillus kultiviert wurde, für die der gleiche Entstehungsmodus einer sekundären Infektion im Anschluss an gewöhnliche Eitererreger oder einer simultanen mit diesem von uns angenommen wird; unter diesen Beobachtungen ist 1 Erwachsener, die übrigen 5 sind Kinder. Auch einer meiner Assistenten — in obige Reihe nicht mit aufgenommen, da die Affektion lokal blieb — bekam im Anschluss an eine Verletzung bei einer Tracheotomie ein typisches Panaritium mit Diphtheriebazillen an seinem einen Daumen.

In den restierenden 9 Fällen vereinigen sich 3 gleich stark vertretene Gruppen. Bei einem 4jährigen Knaben am Kinn, bei 2 Mädchen von 7 und 8 Jahren am Handrücken und am Knie sahen wir flache von echten Pseudomembranen überzogene Ulzera mit reichlichen Diphtheriebazillen in den Belägen. Fette[1]) hat 2 dieser Beobachtungen bereits erwähnt. Sie unterscheiden sich von den vorher aufgezählten vor allem dadurch, dass hier schon der äussere Anblick der membranbelegten Geschwüre an die spezifische Aetiologie denken liess, während die vorher genannten impetiginösen Stellen, Pusteln, Ekzeme und Panaritien in nichts sich von den üblichen gleichartigen kutanen Affektionen unterschieden; erst die bakteriologische Untersuchung wies hier die Diphtheriebazillen neben anderen Mikroorganismen nach.

Eigenartig und schwer zu klassifizieren (Unna) waren ferner die bei 3 Kindern von 6—9 Jahren beobachteten multiplen, etwa pfenniggrossen Hautinfiltrate mit weisslichem kleinschuppigem Schorf und besonders derbem und erhabenem Rande, die ebenfalls bei der kulturellen Untersuchung reichliche Diphtheriebazillen lieferten. Sie sassen zumeist an den Armen, einmal auch im Rücken, am Hinterkopf und in der oberen Brusthaut. Die Nasendiphtherie war bei allen drei Patienten eine sehr schwere, wenn auch nicht letale. Es muss dahingestellt bleiben, ob für diese Beobachtungen wegen ihrer Gleichartigkeit und Eigenartigkeit eine Metastase vom Rachen her, eine spezifische echt diphtherische Aetiologie anzunehmen ist. Zur histologischen Untersuchung kam es nicht.

Nicht streng zu den Hautkomplikationen gehörig sind schliesslich 3 Unterhautabszesse bei Kindern von 5 und 6 Jahren und einer 26jährigen Erwachsenen, die sämtlich sich an subkutane Injektionen von

---

1) H. Fette, Ueber die Diphtherie der Jahre 1907—09 im Allgemeinen Krankenhaus Hamburg-Eppendorf. Jahrb. d. Hamburger Staatskrankenanst. 1911. Bd. 16.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Kampheröl oder Digalen angeschlossen hatten; es wurde aus dem Eiter ausschliesslich der Diphtheriebazillus kultiviert, hier war wohl sicher eine Ansiedlung von im Blut kreisenden Löfflerschen Bazillen an dem Ort einer lokalen an sich sterilen Irritation erfolgt.

Anschliessen möchte ich diesen auf der Abteilung behandelten Fällen eine Beobachtung bei einer nicht aufgenommenen Kranken, der Mutter eines mit schwerster Nasen- und Rachendiphtherie eingelieferten Mädchens. Sie erzählte bei einem gelegentlichen Besuche, dass in den 14 Tagen seit der Erkrankung ihres Kindes, mit dem sie im gleichen Bett geschlafen hatte, ihr seit Jahren bestehendes Ulcus cruris sehr schmerzhaft geworden sei und sich vergrössert habe. Es war von schmierigen Pseudomembranen überzogen und aus diesen wurden Diphtheriebazillen in reichlichsten Mengen bakterioskopisch und kulturell demonstriert. Weiterer Verlauf unbekannt. Ueber einen ähnlichen Fall berichtete Tengely. Auch hier gab anscheinend die Anwesenheit der Diphtheriebazillen der Affektion ihr besonderes augenblickliches Gepräge.

Im Anschluss an die Aufrechnung dieser durch den positiven Bazillennachweis als echt erkannten Komplikationen ist Folgendes noch zu bemerken. Der Ausdruck Komplikation trifft bei einem Teil der obigen klinischen Befunde dort nicht im strengeren Sinne zu, wo der Pharynx, der gewöhnliche Sitz der diphtherischen Erkrankung, ausnahmsweise einmal nicht ergriffen war. Von den 51 mit Beteiligung von seiten der Nase aufgezählten Fällen aus dem ersten Lebensjahr war in ungefähr einem Drittel dieses Organ ausschliesslich befallen, in mehreren anderen war es primär erkrankt, und der Rachen erst nachträglich Sitz der pseudomembranösen Veränderungen. Besonders die Säuglinge aus den ersten 6 Lebensmonaten gehörten dieser Gruppe zu; doch ist hinzuzufügen, dass gerade der jüngste aller unserer Patienten, der bei der Aufnahme 17tägige, vielleicht am 3. oder 2. Krankheitstage damals stehende Knabe auf beiden vorderen Gaumenbogen die typischen Beläge aufwies.

In der Altersklasse 15—25 befinden sich ebenfalls einige Patienten, bei denen die Fauces frei von Alterationen blieben, nur eine leichte diffuse Rötung boten. Ein 24jähriges Mädchen hatte und behielt eine alleinige Epiglottisdiphtherie, ein 19jähriges Mädchen und ein 25jähriger Mann zeigten eine primäre Diphtherie der Trachea und Bronchen, die bei ersterer Patientin am Tage vor dem Exitus noch auf Abschnitte der Stimmbänder übergriff.

Primäre reine Kehlkopfdiphtherien sahen wir 11 mal bei Kindern zwischen 2 und 8 Jahren; sie entstanden an so frühen Krankheitstagen, dass späte sekundäre nach Abheilung im Rachen gelegener primärer Prozesse hier ausgeschlossen schienen.

Die Häufigkeit von Herpeseruptionen bei der Diphtherie fiel uns besonders, zumal im Vergleich zu früheren Epidemien, auf. Rolleston sah sie 1907 in seinem Material von 1370 Fällen (mit 55) schon in der

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ungewohnt hohen Zahl von 4 pCt. Wir beobachteten sie zu 7,9 pCt. Ich habe die Ziffern, soweit sie die ersten 4830 Patienten betrafen, bereits früher bekannt gegeben[1]) und dabei erwähnt, dass im Gegensatz zu den Herpesbläschengruppen bei der Meningitis cerebrospinalis die bei der Diphtherie auftretenden fast ausschliesslich das Gesicht, die Lippen und deren Umgebung, seltener Nasenflügel, Kinn, Wangen, Ohrmuschel, Augenlider besetzt halten, extrem selten andere Hautstellen des Körpers betreffen. Nur bei einem Kinde sass ein ungewöhnlich starker Herpes auf der Haut der Glutäalgegend.

In der Gesamtheit unserer Beobachtungen sahen wir ihn mit 566 unter 7165 Fällen zu 7,9 pCt. In den 122 Fällen der Altersgruppe bis zu 12 Monaten und den 27 oberhalb des 50. Lebensjahres fehlte er stets, unter den übrigen 3272 männlichen und 3893 weiblichen Kranken fand er sich bei 7,2 bzw. 8,5 pCt. Im einzelnen war die Verteilung folgender Gestalt:

Lebensalter (Jahre)	Zahl der Fälle	Herpesfälle	in Prozenten
1— 5	1904	35	1,8
5—15	3070	258	8,4
15—25	1552	197	12,7
25—50	639	76	11,9
	7165	566	7,9

Bis zur Gruppe der jugendlichen Erwachsenen steigt die Häufigkeit verhältnismässig rasch an, zwischen 25—50 Jahren wird sie bereits ein wenig geringer. Doch erweist eine Trennung der Fälle nach dem Geschlecht, dass letzteres Moment nur für die Männer, nicht für den weiblichen Anteil gilt. Wir sahen hier folgende Zahlen:

Alter	Männer	Herpes bei Männern	Prozent	Frauen	Herpes bei Frauen	Prozent
1— 5 . . .	949	18	1,9	955	17	1,8
5—15 . . .	1477	134	9,1	1593	124	7,8
15—25 . . .	584	62	10,6	968	135	13,9
25—50 . . .	262	21	8	377	55	14,6
	3272	235	7,2	3893	331	8,5

Ein starkes Ueberwiegen bei Frauen tritt erst nach dem 15. Lebensjahre zutage.

Die Beziehungen des Herpes zur Schwere des Krankheitsverlaufs, somit bis zu einem gewissen Grade seine prognostische Bedeutung, erhellt aus angeschlossener Aufstellung; wir hatten bei Trennung unseres Materials in die verschieden schweren Ablaufsformen in

Gruppe I bei . . . . 2794 Kranken 221 Herpesfälle, das sind 7,9 pCt.
„ II „ . . . . 1862 „ 149 „ „ „ 8 „
„ III „ . . . . 2658 „ 196 „ „ „ 7,4 „

1. F. Reiche, Ueber Herpes facialis bei Diphtherie. Med. Klin. 1913. Nr. 35.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Letztere Zahl muss zu niedrig sein, wenn man in Rechnung setzt, dass viele unserer Patienten bereits an frühen Krankheitstagen der Diphtherie erlagen — Tabelle F gibt hierüber Auskunft —, zu einer Zeit, nach der noch mancher Herpes bei den übrigen sich ereignete. Es ist in dieser Hinsicht folgendes mitzuteilen: Von allen 566 Patienten mit Herpes zeigten 129 ihn bereits bei der Aufnahme, bei 437 brach er erst während des Krankenhausaufenthaltes aus, und zwar, wenn wir den Krankheitstag massgebend sein lassen,

	am 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	an einem späteren
	Krankheitstage							
war er bei der Aufnahme vorhanden bei	3	28	44	23	9	5	4	3
erschien er im Verlauf der Krankenhausbeobachtung bei	—	26	169	126	56	27	17	16
		5,9	38,7	28,9	12,8	6,2	3,9	3,6 pCt.

Die starke Bevorzugung des 3. Krankheitstages ist in dieser zweiten, allein für diese Frage verwertbaren Reihe offensichtlich. Geissler fand auch bei der Pneumonie den Herpes am 3. Tage am häufigsten, darnach am 4. und am 2. Tage, Mann nennt den 2.—5. Krankheitstag bei der epidemischen Genickstarre.

Dass er der eigentlichen Krankheit zuzurechnen ist und nicht den Seruminjektionen in erster Linie, habe ich früher bereits ausgeführt. Vor Ueberweisung ins Krankenhaus und damit vor Einleitung der spezifischen Therapie war er bereits bei 129 Kranken zugegen, auch von den übrigen hatten manche kein Antitoxin erhalten. Bei den späteren Herpeseruptionen mögen allerdings reaktive Vorgänge auf die Seruminjektionen mitspielen, wie wir dieses auch gelegentlich nach Einspritzung anderer Sera beobachten.

Meist war nur eine Bläschengruppe zugegen, nicht selten auch mehrere, bald benachbarte, bald weit von einander getrennte; ihre Grösse schwankte sehr, wiederholt kam es zu ungewöhnlich ausgebreiteten, den grössten Teil einer Wange, das Kinn oder die Unterkinngegend ganz einnehmenden oder den Mund rings umgürtenden Eruptionen.

Dem bakteriologischen Verhalten schenkte Rall[1]) Aufmerksamkeit. Unter 94 untersuchten Fällen fand er in 26 oder in 27,65 pCt. Diphtheriebazillen kulturell in dem unter den notwendigen Kautelen entnommenen Bläscheninhalt. Wohl mit vollem Recht vertritt er die Ansicht, dass es sich hier um ein sekundäres Eindringen der spezifischen Mikroorganismen in die Vesikeln aus dem im Gesicht verriebenen Sekret der Nase und des Mundes, das sie mazerierte, handeln muss. Weder in dem Aussehen noch in der Abheilung unterscheiden sich die sterilen Herpesausbrüche von den die Löfflerschen Bazillen beherbergenden in irgend einer Weise.

1) Rall, Ueber das Vorkommen von Diphtheriebazillen in Herpesbläschen bei Diphtherie. Ersch. in der Münchener med. Wochenschr.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ueber die lokalen Befunde im Rachen ist klinisch kaum Neues zu sagen. Die von Rolleston hervorgehobene üble prognostische Bedeutung einer ödematösen Schwellung der Schleimhaut des Rachens, des weichen und harten Gaumens und mächtiger frühzeitiger Lymphdrüseninfiltrationen am Halse konnten auch wir bestätigen. Wiederholt sahen wir dabei, und stets bei Erwachsenen, dass die ödematöse Durchtränkung der Mucosa faucium streng unilateral blieb und so eine paratonsilläre Abscedierung vortäuschen konnte, wobei gleichzeitig die Halslymphdrüsen intensiv bereits an frühen Krankheitstagen zu mächtigen, sehr empfindlichen Paketen vergrössert waren. Trotz dieser Einseitigkeit war der Verlauf hier ein allerschwerster, in der Regel tödlicher.

Die Kombination einer Rachendiphtherie mit einer peritonsillären Abszessbildung — mit Löfflerbazillen in dem durch Inzision gewonnenen Eiter — wurde ein einziges Mal bei einer 34 jährigen Frau beobachtet. Die Heilung erfolgte glatt.

Nur recht selten stiessen wir auf Koplikssche Flecken in der Wangenschleimhaut an initialen Krankheitstagen, etwas häufiger auf ein Enanthem an Gaumen- und Bukkalschleimhaut, das von einem morbillären nicht zu unterscheiden war. Beide Befunde als Begleiterscheinungen auch des Diphtheriebeginns zu kennen, ist um so wichtiger, als der Ausbruch während der Inkubationszeit in eine vollbelegte Diphtheriestation eingeschleppter Masern zu den verhängnisvollsten Komplikationen gehört. Dass es bisweilen noch gelingt, ihn fernzuhalten, wenn die Kinder vor Auftreten des Hautexanthems rechtzeitig in Isolierstationen verlegt wurden, konnten wir wiederholt beobachten.

Flüchtige Erytheme der Haut, meist der des Gesichts, der Brust- und Oberbauchgegend wurden wiederholt, im ganzen aber doch sehr selten, notiert; es sind nur die gemeint, die früh im Krankheitsverlauf und vor Anwendung von Diphtherieserum sich zeigten.

Wichtig sind die Erscheinungen von seiten der Nieren[1]), die am Krankenbett beobachtet werden. Wir müssen scheiden zwischen leichten, oft nur in einer Opaleszenz der erhitzten Flüssigkeitsschicht bei der Salpetersäure-Kochprobe sich kundtuenden toxischen oder febrilen Albuminurien und echten mehr oder minder schweren und verschieden langdauernden nephritischen Reizungen mit reichlicherem Eiweissgehalt und gewöhnlich auch mit Blutgehalt des Urins und Zylindern, Zelltrümmern und Leukozyten im Sediment. Ueber die Häufigkeit dieser echten begleitenden Nierenentzündungen gibt die frühere Tabelle D Auskunft. Die erste Gruppe — Kinder unter 1 Jahr — ist hier unzuverlässig, da es nur sehr selten gelang, Harn zur Untersuchung zu gewinnen, aus den übrigen ergibt sich das wichtige Faktum, dass auch

1) cf. auch F. Reiche, Beiträge zur Kenntnis der Diphtherie. Jahrb. d. Hamburger Staatskrankenanstalt. Bd. 4. 1893/94; und Nierenveränderungen bei Diphtherie. Zentralbl. f. innere Med. 1895. Nr. 50.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

bei leichten Ablaufformen der Diphtherie die Nieren schwer leiden können. Es fand sich dieses

unter	2757	leichten Fällen	22	mal	oder zu	0,8 pCt.
„	1843	mitttelschweren Fällen . .	27	„	„ „	2 „
„	2592	schweren Fällen	179	„	„ „	6,9 „
„	839	letalen Fällen	60	„	„ „	7,2 „

Die Prognose dieser Nephritiden, soweit diese allein in Betracht kommen, ist quoad Ausheilung eine recht gute. Die dazu notwendige Zeit schwankt sehr in den einzelnen Fällen, und wiederholt wurde bei langer Dauer ein Kind vor Ablauf der letzten renalen Symptome gegen unseren Willen aus der Krankenhausbeobachtung genommen. In allen übrigen Fällen jedoch konnten wir ihre Ausheilung registrieren, selbst in schweren und langdauernden Formen nnd oft trotz der Unmöglichkeit der Durchführung reizlosester blander Diät, wo das übrige Befinden eine kräftige Ernährung und Verabreichung von Weinen erforderte. In der Mehrzahl unserer Beobachtungen kam es zu einer raschen Abheilung. Kinder neigen mehr zu dieser Komplikation als Erwachsene. Vor dem 15. Lebensjahr hatten wir sie mit 184 Fällen zu 3,7 pCt., nach diesem Lebensabschnitt mit 54 Fällen zu 2,1 pCt.

Viel häufiger sind die ersterwähnten toxisch-infektiösen Eiweissabsonderungen. Sie kamen in mehr als der Hälfte, in den schwer verlaufenden Fällen in rund drei Viertel zu unserer Kenntnis; sie waren fast ganz an die Tage des Fiebers bzw. der noch nicht beseitigten Rachenveränderungen gebunden und konnten gelegentlich die Vorläufer einer echten nephritischen Reizung sein. Auch sie zeigten sich zuweilen in leichtesten Verlaufsformen und fehlten hin und wieder bei den gravst affizierten Patienten.

Späte passagäre Albuminurien, die, nach lange freiem Urin, in der 2.—3. Krankheitswoche bei bereits begonnener Rekonvaleszenz entdeckt wurden, waren selten. Da die Serumbehandlung in der überwiegend grössten Zahl unserer — zumal der schweren — Fälle durchgeführt wurde, mag ein Teil auf die vorangegangene Injektion artfremden Eiweisses zu beziehen sein. Die gleiche Deutung scheint mir für spät eingetretene ausgeprägte Nephritiden bei Kindern in der dritten Krankheitswoche nach schweren Diphtherien nicht zutreffend zu sein, denn unter 9 hierhergehörigen Fällen war in einem Antidiphtherieserum überhaupt nicht zur Anwendung gekommen, ferner lag die Serumeinspritzung durchweg über 14 Tage zurück und schliesslich hätte man bei so intensiver Reaktion seitens der Nieren bei diesen Kranken wohl noch andere Symptome der Serumkrankheit gleichzeitig erwarten können. Ebenso ist es nicht angängig, hier an eine vorangegangene Scharlachdiphtherie bei Skarlatina sine exanthemate zu denken, denn eine echte Skarlatina hätte in unseren vollbesetzten Krankensälen sicher zu Haus-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

infektionen geführt, wenn sie wochenlang unentdeckt zwischen den übrigen Diphtheriekindern gelegen hätte.

Der Hervorhebung wert erscheinen mir des Weiteren noch zwei Beobachtungen sehr schwerer Hämaturie bei Erwachsenen; ich habe sie in eingeklammerten Zahlen mit in die Uebersicht unserer Nephritisfälle aufgenommen. Sie traten beide Male in der 2. Krankheitswoche nach Rückbildung der Rachenveränderungen ein, das eine Mal bei einem 32jährigen kyphoskoliotischen Manne nach einer mittelschweren Diphtherie und hier von 3tägiger Dauer, das andere Mal bei einem 19jährigen sehr kräftigen Manne von 5tägigem Bestande, woran sich noch über 11 weitere Tage Blutspuren, zuletzt nur noch mikroskopische, im Harn anschlossen. Hier waren durch mehr als 3 Wochen dann noch geringe Eiweissmengen im Urin und im Sediment Zylinder nachweisbar, bei den erstgenannten Kranken war mit Aufhören der Blutung auch das Harnzentrifugat wieder ohne pathologische Beimengungen, auch fanden sich, als der Kranke $1^1/_2$ Jahre später wieder mit Pyelitis auf meine interne Abteilung kam, wiederholt in seinem Urin nur Leukozyten, keine nephritischen Formelemente. Röntgenbilder der Nieren ergaben wegen der schweren Rückgratsverkrümmung hier keine verwertbaren Befunde, bei dem anderen Patienten konnten wir einen Stein durch die Durchleuchtung ausschliessen.

Ueber das Auftreten von Azeton im Urin von Diphtheriekranken habe ich 1911 nach Untersuchungen von 3200 Patienten berichtet[1]). Die Untersuchung war bei 2079 oder 65 pCt. positiv gewesen. Unsere Hoffnung, aus dem Vorhandensein einer Azetonurie als Ausdruck einer tiefen Stoffwechselstörung diagnostische und vielleicht auch prognostische Schlüsse zu gewinnen, bewährte sich nicht. Sie war bei Kindern sehr viel häufiger zugegen als bei Erwachsenen, unter 2056 vom 2. bis zum 15. Lebensjahre zu 72 pCt., unter 1141 Erwachsenen nach dem 15. Jahre zu 52,3 pCt., direkte Abhängigkeit von der Höhe der Fiebersteigerung ergab sich nicht, wohl aber von der jeweiligen Verlaufsschwere der Krankheit.

Von den Patienten mit Albuminurien oder Nephritis hatten 80 pCt. auch Azeton im Harn; es besteht somit eine gewisse, wenn auch nicht bedingungslose Beziehung zwischen diesen beiden Erscheinungen.

Die Ehrlichsche Paradimethylamidobenzaldehydreaktion wurde bei 370 Kranken während der Zeit ihrer Rachenaffektion täglich und stets mit dem frisch gelassenen Harn ausgeführt. 157 Fälle verliefen leicht, hier wurde 11 mal oder zu 7 pCt. ein positives Ergebnis erzielt, 128 mittelschwer mit 14 oder 10,9 pCt. positiven Reaktionen, 85 schwer mit 11,8 pCt. positiven Reaktionen. Eine Urobilinurie ist hiernach mit im Ganzen 9,5 pCt. und mit 11,8 pCt. in graven Verlaufsformen ein,

1) F. Reiche, Azetonurie bei Diphtherie und akuten Halsentzündungen. Münchener med. Wochenschr. 1911. Nr. 41.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zumal im Vergleich zu anderen Affektionen wie Skarlatina, seltenes Vorkommnis, dessen Eintritt nur verhältnismässig wenig durch die Schwere der Diphtherie begünstigt wird. Sie war bei einem unserer Kranken bereits am 1. Krankheitstage vorhanden, bei 9 am 2., bei 6 am 3., bei 10 am 4., und bei den übrigen 9 an späteren Tagen. Sie hielt sich meist nur kurze Zeit, niemals über 3 Tage.

In weiteren 14 mit Skarlatina komplizierten Diphtherien war die Benzaldehydreaktion ausnahmslos und stets gleich am Tage der Aufnahme, dem 1. oder 2. Krankheitstage zugegen. In diesem Sinne darf sie einen gewissen diagnostischen Wert beanspruchen. Einen solchen schrieb Umber ihr auch in der Trennung des Scharlachexanthems und des Serumexanthems zu, da sie bei jenem zu 96 pCt. sich zeigt, bei diesem nie beobachtet wurde. Auch wir konnten sie bei 22 schweren Serumexanthemen niemals nachweisen und danken dem Umberschen Hinweis manche rechtzeitige Entfernung ausbrechender Scharlacherkrankungen von unseren Diphtheriepavillons.

Unsere Beobachtungen über Komplikationen seitens des Herzens hat Leede eingehend mitgeteilt[1]).

Begleitende Lungenaffektionen waren sehr häufig. 3 Kinder bekamen im Anschluss an solche bronchopneumonische und pneumonische Prozesse ein Empyem, das durch Rippenresektion ausheilte, eine 19jährige Erwachsene eine Unterlappengangrän, die zur Operation und zur Heilung mit Bildung einer kleinen Fistel kam.

Lähmungen schlossen sich an schwere und auch mittelschwere Verlaufsbilder von Diphtherie bei vielen Patienten an; mit Zahlen können wir dieses Vorkommnis nicht belegen, da diese Komplikationen sich erst recht häufig nach der Entlassung der Kranken aus dem Krankenhaus einstellten. Die Prädilektionszeit war die 6. und mehr noch die 7. Krankheitswoche; in einer Reihe von Fällen trat in der 10. und 11. Woche noch ein schwerer Nachschub der Paralysen ein. Postdiphtherische Abduzenslähmungen wurden verhältnismässig häufig, stets in Kombinationen mit anderen Lösungen, beobachtet, eine einseitige Fazialislähmung nur einmal bei einem 20jährigen Mädchen, bei dem sie in der 7. Krankheitswoche entstehend nach 14 Tagen wieder ausgeheilt war. Rother[2]) hat bis Ende 1911 von 4168 meiner Kranken 34 mit Abduzenslähmungen zusammengestellt; vorwiegend waren Knaben zwischen 5 und 15 Jahren betroffen, der Durchschnittstermin für ihr Auftreten war der 35. Tag, am häufigsten wurde der linke Abduzens ergriffen, 3 mal öfter als der rechte, und

1) W. Leede, Beiträge zur Diphtherie mit besonderer Berücksichtigung der pathologisch-anatomischen Organ- und bakteriologischer Leichenblutbefunde in ihrem Verhalten zum klinischen Bilde. Diese Zeitschr. 1913. Bd. 77.

2) C. Rother, Ueber postdiphtherische Abduzenslähmungen. Diss. Leipzig 1912.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

noch seltener beide Abduzentes. Die Prognose ist eine gute; Nachuntersuchungen ergaben bis auf 1 Fall eine Restitutio ad integrum.

Eine Meningitis serosa, die nur auf die Diphtherie zurückzuführen war, kam bei einem 7 jährigen Mädchen und einem 6 jährigen Knaben zur Beobachtung; sie ging beidemale in Heilung über. Blut und Spinalflüssigkeit war bei beiden Patienten steril. Ich habe diese Fälle mit 6 weiteren Hirnhautentzündungen veröffentlicht[1]), welche unter obigen rund 8000 Diphtherien sich ereigneten, die aber sämtlich sich als durch Mischinfektionen bedingt erwiesen; Weichselbaumsche Meningokokken, Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken und Kolibazillen wurden bei ihnen aus dem intra vitam gewonnenen Liquor spinalis isoliert.

Die seltene Hemiplegia postdiphtherica schloss sich an vier schwerverlaufene Fälle mit grosser Herzschwäche im Alter von 3, 8, 18 und 24 Jahren an; dreimal führte die Krankheit zum Tode, bei einem 8 jährigen Mädchen trat Heilung von der Diphtherie und der begleitenden Nephritis und anfänglich auch gute Rückbildung der hemiparetischen Erscheinungen ein, 2 Jahre später war aber eine starke Beeinträchtigung der Extremitäten der befallenen Seite durch Schwäche und Athetosis des Armes und spastische Rigidität des Beines wieder vorhanden. Die Sektion ergab bei zweien der Kranken Erweichungsherde in der motorischen Region der betreffenden Grosshirnhemisphäre, bei dem dritten fehlte jeder makroskopische anatomische Befund; embolische Gefässverschlüsse waren in keinem dieser Fälle nachzuweisen, Thromben in der Wand des rechten Herzens nur in einem zugegen. Leede hat diese Fälle ausführlich beschrieben[2]). Eine bulbäre Sprachstörung entwickelte sich bei einem 58 jährigen Manne in der Rekonvaleszenz; in monatelanger Beobachtung erfolgte nur wenig Aufbesserung.

Dem Verhalten des Blutes wurde besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Willrich[3]) fand in 42 — darunter 20 schweren — Fällen, dass die Zahl der roten Blutkörperchen und im Allgemeinen parallel damit, wenn auch weniger deutlich, das Hämoglobin eine Herabsetzung erfährt, Poikilozytose, Schizozytose, melaninhaltige Zellen und Erythroblasten wurden nie beobachtet. Die Leukozyten erfahren oft eine hochgradige Vermehrung, die keinen Gesetzen folgt, vor allem nicht von Temperatur, entzündlichen Erscheinungen und Puls unabhängig ist. Das weisse Blutbild erleidet nur hinsichtlich der azidophilen Zellen eine wesentliche quantitative Veränderung; ihre Zahl geht bei schweren, letalen Fällen bis zum völligen Fehlen zurück, in leichten und mittelschweren Verlaufsformen ist sie erhöht. Sie sind im Anfang fast nicht

1) F. Reiche, Meningitis bei Diphtherie. Zentralbl. f. Kinderheilk. 1914.

2) W. Leede, Die Hemiplegia postdiphtherica. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1913. Bd. 8 H. 1.

3) G. Willrich, Das Blutbild bei Diphtherie als Hilfsmittel für die Diagnose und Prognose. Jahrb. d. Hamb. Staatskrankenanst. Bd. 21. H. 1.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

vorhanden, sie nehmen dann in den ersten Krankheitstagen bis zu einem Höhepunkt zu und gehen weiterhin in wellenförmiger Kurve auf mittelhohe Werte herunter.

So hat das Vorkommen von eosinophilen Leukozyten einen diagnostischen, vor allem aber einen prognostischen Wert.

Blutdruckmessungen führte Cobliner[1]) bei 138 meiner Kranken, durchweg Erwachsenen, mit dem von Deneke modifizierten Riva-Roccischen Apparat durch. Es zeigten sich tiefe und langdauernde Senkungen des Blutdrucks in einer grossen Zahl von schwerverlaufenden Fällen; sie konnten schweren und tödlichen Herzkomplikationen schon tagelang voraufgehen.

Vielfach wurden kulturelle Blutuntersuchungen bei unseren Patienten vorgenommen. Einen grossen Teil unserer Befunde haben Leede[2]) und Roedelius[3]) bereits in ihren Arbeiten niedergelegt. Ich kann sie um 56 weitere Fälle vervollständigen, die 186 Fälle von Roedelius (einer, der erste, fällt weg, da hier neben der mittelschweren Diphtherie eine infizierte Hautwunde vorlag, die anscheinend zu der bei ihm nachgewiesenen Sepsis per diplococcum lanceolatum geführt hatte) auf 242 vermehren. 1910 wurden 3, 1911 104, 1912 64 und 1913 71 Fälle vital bakteriologisch untersucht, 9 von den schweren Verlaufsformen je 2 mal und 1 3 mal, und 2 von den mittelschweren Verlaufsformen je 3 mal. Letztere sind in der Gesamtsumme mit 17, erstere mit 225 Fällen vertreten, es handelt sich demnach um insgesamt 236 einzelne Blutentnahmen in jener, um 21 in dieser Gruppe. Sie werden in nachfolgender Uebersicht in ihrer Beziehung zum Krankheitstag veranschaulicht.

	Die Blutnahme erfolgte am Krankheitstag										Summe
	?	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	mehr als dem 9.	
In mittelschweren Diphtherien bei Patienten im Alter von 1— 5 Jahren bei	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	1
5—15 „ „	—	3	1	1	1	—	1	—	—	—	7
15—25 „ „	—	2	2	2	1	1	—	1	—	4	13
In schweren Diphtherien bei Patienten im Alter von 1— 5 Jahren bei	—	1	2	—	2	—	—	—	—	—	5
5—15 „ „	2	8	26	28	17	8	4	4	1	3	101
15—25 „ „	—	8	18	10	13	12	2	2	1	10	76
25—50 „ „	3	6	12	8	13	4	—	1	2	2	51
über 50 „ „	—	—	—	1	1	—	—	—	1	—	3
	5	28	61	50	48	26	7	8	5	19	257

1) W. Cobliner, Blutdruckmessungen bei erwachsenen Diphtheriekranken. Inaug.-Diss. Berlin 1912.

2) W. Leede, Bakteriologische Blutbefunde bei Diphtherie. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1911. Bd. 69.

3) Roedelius, Ueber das Vorkommen von Diphtheriebazillen im strömenden Blut. Ebenda. 1913. Bd. 70.

Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Positive Ergebnisse hatten wir in 9 Fällen:

1.	1910:	4762. W., 45 J.,	Blut am	6.	Tage	entnommen:	Streptokokken u. Diphtheriebazillen,
2.	1911:	8022. R., 9 J.,	„	„ 11.	„	„	Diphtheriebazillen,
3.	1911:	8401. A., 4 J.,	„	„ 5.	„	„	„
4.	1911:	26475. D., 15 J.,	„	„ 5.	„	„	Streptococcus haemol.
5.	1911:	27264. A., 9 J.,	„	„ 2.	„	„	„ „
6.	1911:	15769. M., 5 J.,	„	„ 27.	„	„	„ „
7.	1911:	24159. L., 22 J.,	„	„ 8.	„	„	„ „
8.	1913:	6219. B., 40 J.,	„	„ 19.	„	„	„ „
9.	1913:	8649. V., 17 J.,	„	„ 14.	„	„	gramposit. Staphylokokken.

In allen übrigen Entnahmen, also in rund 96 pCt. der Gesamtzahl, war das Blut steril.

Diphtheriebazillen wurden 3 mal, einmal zusammen mit Streptokokken, im Blut nachgewiesen; 2 dieser Fälle verliefen tödlich, 12 und 2 Tage nachdem dieser Befund erhoben war, der 3., ein Mädchen von 4 Jahren, genas von ihrer sehr schweren Rachen-, Nasen- und Lippendiphtherie, die schon vom 4. Krankheitstage an eine schwere hämorrhagische Diathese komplizierte. Von den eine Streptokokkeninvasion in die Blutbahn aufweisenden Patienten genas nur eine, eine 22 jährige Patientin, bei der schon früh eine schwere Pneumonie neben der an sich nur mittelschweren Diphtherie einsetzte, und im weiteren Verlauf noch eine Entzündung eines Hüftgelenks hinzutrat. Das klinische Bild spricht hier für eine Sepsis, nicht eine einfache Bakteriämie.

Dass das Fieber bei der Diphtherie weder in ihrer leichten, noch in ihrer schweren Form typische, massgebende, diagnostisch oder prognostisch verwertbare Verhältnisse zeigt, ist in den Lehrbüchern genügend hervorgehoben. Nur ganz allgemein bedeutet, darin ist Baginsky zuzustimmen, ein allmähliches Niedergehen anfänglich hoher Temperaturen einen normalen Ablauf, und ist bei den späteren Erhebungen der Körperwärme auf Komplikationen zu fahnden. Der Beginn der Krankheit ist recht häufig von Fieber begleitet. Uns fiel es auf, wie oft gerade in sehr schweren Verlaufsarten eine wesentliche Steigerung der Körperwärme vermisst wurde. Ein auffallend grosser Prozentsatz gerade dieser Fälle wird uns jedoch erst an späteren Krankheitstagen, vom 3. an, eingeliefert, während die leichten und mittelschweren gewöhnlich sehr viel früher in Krankenhausbeobachtung gelangen. Will man hier, zumal im Hinblick auf die Prognose, brauchbare Vergleiche anstellen, so muss man nur die an den ersten beiden Krankheitstagen eingelieferten und klinisch gemessenen Patienten heranziehen. Das sind 4058 unserer Kranken, über die die Tabelle E. Auskunft gibt.

Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle E.

Die höchste Temperatur am 1. und 2. Krankheitstage stand zwischen					bei	oder nach Prozenten					in der Altersklasse
37 bis 38°	38 bis 39°	39 bis 40°	40 bis 41°	41 bis 42°		37 bis 38°	38 bis 39°	39 bis 40°	40 bis 41°	41 bis 42°	
8	9	2	1	—	20	40	45	10	5	—	I } bis 1 Jahr
4	4	3	—	—	11	36,4	36,4	27,3	—	—	II } bis 1 Jahr
4	6	5	2	4	21	19	28,6	23,8	9,5	19	III } bis 1 Jahr
126	168	94	21	—	409	30,8	41,1	23	5,1	—	I } 1—5 Jahre
77	113	110	27	1	328	23,5	34,4	33,5	8,2	0,3	II } 1—5 Jahre
51	136	105	36	4	332	15,4	41	31,6	10,8	1,2	III } 1—5 Jahre
169	323	218	56	1	767	22	42,2	28,4	7,3	0,1	I } 5—15 Jahre
49	194	220	74	—	537	9,1	36,1	41	13,8	—	II } 5—15 Jahre
49	148	172	69	1	439	11,2	33,7	39,2	15,7	0,2	III } 5—15 Jahre
158	200	138	13	—	509	31	39,3	27,1	2,6	—	I } 15—25 Jahre
29	85	76	20	—	210	13,8	40,5	36,2	9,2	—	II } 15—25 Jahre
13	42	54	28	—	137	9,5	30,6	39,4	20,5	—	III } 15—25 Jahre
50	77	42	3	—	172	29,4	44,8	24,4	1,7	—	I } 25—50 Jahre
13	29	32	5	—	79	16,5	36,7	40,5	6,3	—	II } 25—50 Jahre
11	24	35	6	—	76	14,5	31,6	46	7,9	—	III } 25—50 Jahre
—	4	1	—	—	5	—	80	20	—	—	I } über 50 Jahre
—	3	2	—	—	5	—	—	—	—	—	II } über 50 Jahre
—	1	—	—	—	1	—	—	—	—	—	III } über 50 Jahre

Zusammen 4058.

Ziehen wir die verschiedenen Gruppen zusammen, so lag die höchste Temperatur in Gruppe

	zwischen 37—38°	38—39°	39—40°	40—41°	41—42°
I (1882 Fälle) bei	511	781	495	94	1
II (1170 Fälle) „	172	427	444	126	1
III (1006 Fälle) „	128	357	371	141	9
oder in Prozenten in Gruppe					
I bei	27,2	41,5	26,3	5	—
II „	14,7	36,5	37,9	10,8	0,1
III „	12,7	35,5	36,9	14	0,9

Ganz allgemeine Beziehungen sind hier unschwer zu erkennen: niedere Temperatur begleiten doch weit häufiger die leichteren, hohe die schwereren Diphtherien an ihren frühen Krankheitstagen.

19 mal, also im ganzen in einer Häufigkeit von 0,26 pCt., kamen unter meinen 7314 Fällen Appendizitiden[1]) zur Beobachtung, 3 mal bei Patienten im Alter von über 12 Monaten bis zu 5 Jahren, 9 mal bei Patienten von 5 bis 15 Jahren, 7 mal bei Erwachsenen. Der jüngste Kranke zählte 4, der älteste 36 Jahre. 11 mal war eine schwere Diphtherie voraufgegangen, 3 mal eine mittelschwere und 5 mal eine leichte. Die Erkrankung des Wurmfortsatzes entwickelte sich bei 4 bereits auf der vollen Höhe des primären Leidens, bei 5 in der 1., bei 7 in der 2. Krankheitswoche, bei den übrigen 3 zwischen 22. und 36. Krank-

1) F. Reiche, Erkrankungen des Appendix (in einem Falle mit anschliessender Pylephlebitis) nach Diphtherie. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1913. Bd. 27. H. 2.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

heitstage. Sie bot bei 14 unserer Kranken ein leichtes bis mittelschweres Bild, 5 dieser Appendizitiden waren ausgesprochen schwer, 3 von ihnen verliefen letal, der eine durch eiterige Phlebitis einer Mesenterialvene mit anschliessender Pylephlebitis.

Die Mitbeteiligung des Appendix wird wohl nicht von der spezifischen diphtherischen Angina beherrscht, sondern von der Rachenentzündung als solcher und der sie begleitenden Mischinfektion, jedoch weniger in dem Sinne bakteriämischer Metastasen, die nur in einzelnen unserer Fälle anzunehmen wären, sondern auf dem Wege lokaler Alterationen des Processus vermiformis, wie wir sie häufig bei Sektionen von Diphtherieleichen in Form von Schwellungen der Mukosa und ihres Follikelapparats antreffen.

Ueber die Mortalität unter unseren 7314 Kranken und in den einzelnen nach Alter und Krankheitsschwere aufgestellten Unterabteilungen ist bereits in unserer Haupttabelle (S. 211) Mitteilung gemacht. Es erübrigt noch, sie nach dem Krankheitstage, an dem sie erlagen, zu ordnen. Wir fanden hier folgende Zahlen:

Tabelle F.

Im Alter	Es verstarben am Krankheitstag																	Unbekannt	Summa
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15. bis 21.	22. bis 28.	29. bis 35.	an späteren	
bis zu 1 Jahr . .	1	3	3	4	8	1	2	2	2	1	1	1	2	1	—	2	1	1	11	47
von 1—5 Jahren .	2	5	30	46	56	36	28	24	17	23	16	20	10	6	23	12	7	10	23	394
von 5—15 Jahren	—	9	19	43	35	38	20	29	21	17	22	21	12	10	43	5	4	7	6	361
von 15—25 Jahren	1	2	3	3	3	6	3	3	2	2	3	6	1	1	8	2	1	3	1	54
von 25—50 Jahren	—	—	—	6	6	2	—	—	1	1	—	2	1	1	2	1	1	3	—	27
von über 50 Jahren	—	—	—	—	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	3
Summa . . .	4	19	55	102	109	83	53	59	43	44	42	50	26	19	77	22	14	24	41	886

Es waren also verstorben:

	in der Altersgruppe von 0—15 Jahren (802 Verstorbene)	in der Altersgruppe von über 15 Jahren (84 Verstorbene)
bis zum 3. Krankheitstage	72 = 8,8 pCt.	6 = 7,1 pCt.
„ „ 7. „	389 = 48,5 „	36 = 42,9 „
„ „ 14. „	647 = 80,7 „	61 = 72,6 „
„ „ 21. „	713 = 88,9 „	72 = 85,7 „

Gehen wir nun zur Behandlung unserer Fälle über, so möchte ich kurz vorwegnehmen, dass die allgemeine Diätetik sich in den überall geübten Formen bewegte, und Medikamente im allgemeinen während der ersten Tage des Krankenhausaufenthalts nicht zur Anwendung gelangten, mit Ausnahme einer kleinen Gruppe von 200 hintereinander aufgenommenen Patienten, bei denen zweistündlich Tag und Nacht eine Chlorkaliumlösung und unmittelbar danach eine Salzsäuremixtur nach Hegers und Alys Vorschlag gegeben wurde; wir nahmen von dieser durch die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Störungen des Schlafes für die Patienten recht quälenden Therapie wieder Abstand, da wir keinerlei lokale Erfolge in den schweren Fällen und keine Beeinflussung der Sterblichkeit dadurch sahen.

Die bei uns, wo immer es notwendig und angängig erschien, durchgeführte Behandlung bestand in der Injektion des Behringschen Serums. Nur dort wurde es nicht verwandt, wo ganz leichte Verlaufsformen vorlagen, wo die Patienten an sehr späten Krankheitstagen oder wo sie moribund aufgenommen wurden oder, zur Vermeidung anaphylaktischer Erscheinungen, nicht selten bei solchen Patienten, bei denen früher bereits einmal eine Diphtherie mit Antitoxineinspritzung behandelt worden war.

Die leicht übersichtliche Tabelle G enthält die Ergebnisse unserer Behandlung, geordnet nach dem Tage, an dem das Serum zur Anwendung kam.

Tabelle G.

Alter		Gesamtsumme	Es erhielten kein Serum	Krankheitstag unbestimmt	Krankheitstag, an dem das Serum zur Anwendung kam								
					1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	über 7 Tage	
bis 1 Jahr	I geh.	37	9	6	6	12	1	2	1	—	—	—	28
	II „	19	1	1	5	6	3	2	—	—	—	1	18
	III „	19	—	1	2	8	6	—	—	1	—	1	19
	III gest.	47	5	11	3	9	8	7	1	—	1	2	42
1—5 Jahre	I geh.	526	63	6	129	210	78	25	3	3	3	6	463
	II „	522	13	11	85	235	93	37	25	9	6	8	509
	III „	462	10	6	58	167	114	58	22	11	5	11	452
	III gest.	394	29	23	21	81	101	62	36	13	8	20	365
5—15 Jahre	I geh.	1059	256	8	170	384	154	53	20	3	4	7	803
	II „	822	37	3	136	381	166	57	21	12	3	6	785
	III „	828	12	7	84	296	218	112	52	18	9	20	816
	III gest.	361	25	6	11	66	104	65	40	20	7	17	336
15—25 Jahre	I geh.	871	397	4	45	249	111	39	13	5	5	3	474
	II „	351	28	1	24	168	83	24	11	4	4	4	323
	III „	276	9	—	24	95	89	28	15	7	3	6	267
	III gest.	54	4	1	1	15	10	14	4	3	—	2	50
25—50 Jahre	I geh.	291	130	1	18	84	40	11	1	1	2	3	161
	II „	142	18	1	14	52	33	12	7	1	1	3	124
	III „	179	7	—	9	71	56	12	14	5	1	4	172
	III gest.	27	5	—	1	4	4	3	7	1	1	1	22
über 50 Jahre	I geh.	10	6	1	—	1	2	—	—	—	—	—	4
	II „	6	—	—	—	5	—	1	—	—	—	—	6
	III „	8	—	—	—	1	4	1	1	1	—	—	8
	III gest.	3	—	—	—	—	—	2	1	—	—	—	3
Zusammen . . .		7314	1064	98	846	2600	1478	627	295	118	63	125	6250
Davon starben		886	68	41	37	175	227	153	89	37	17	42	818
Mortalität in pCt.		12,1	6,4	41,9	4,4	6,7	15,4	24,4	30,2	31,4	27	33,6	13,1
Nach Abrechnung der in den ersten 24 Std.-Spitalaufenthalt Verstorbenen zusammen		7113	1019	85	840	2579	1438	592	262	114	62	122	6094
Davon starben		685	23	21	31	154	187	118	56	33	16	39	662
Mortalität in pCt.		9,6	2,3	32,9	3,7	6	13	19,9	21,4	29	26	32	10,9

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

1064 Patienten erhielten kein Serum; 861 von ihnen, rund 81 pCt., waren leichte Diphtherien, zum grösseren Teil, zu fast zwei Dritteln, bei Erwachsenen.

106 oder 10 pCt. waren schwere Verlaufsformen, und von ihnen endeten 68 oder 64,2 pCt. letal; das Hauptkontingent sind moribund Eingelieferte, nicht weniger als 45 starben am ersten Tage des Aufenthalts im Krankenhause.

Es ist von Interesse, diese Fälle nach dem Tage ihrer Aufnahme ins Krankenhaus zu ordnen; rezipiert wurden

	am 1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	einem späteren
	Krankheitstag							
im Ganzen	161	331	178	106	104	40	26	118
davon starben	4	9	7	10	14	5	5	14
oder in pCt.	2,5	2,7	3,9	9,4	13,4	12,5	19,2	11,9
In der Gesamtzahl aller unserer Patienten (Tab. F.) starben . . .	4	19	55	102	109	83	53	461

6250 unserer Kranken erhielten Serum; es wurde meist subkutan, in schweren Verlaufsformen aber auch häufig intravenös[1]) zugeführt. Nur sehr wenige Patienten hatten das Mittel bereits draussen, vor der Aufnahme erhalten, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle fällt Aufnahmetag und Injektionstag zusammen. In Formen mit vorschreitendem Charakter der lokalen Veränderungen wurde die Injektion am gleichen oder am folgenden Tage, nicht selten auch an mehreren späteren Tagen wiederholt. In der Tabelle ist immer der 1. Tag der Anwendung des Mittels verrechnet worden.

(Tabellen H und I siehe umstehend.)

Ueber die von uns verwandten Serummengen gibt Tabelle H genaueren Aufschluss, Tabelle I weiterhin enthält die durchschnittlichen Werte für jede einzelne Gruppe unserer Patienten. Aus beiden ist ersichtlich, in wie weitem Masse wir dem von vielen Seiten, insbesondere auch aus der Heubnerschen Klinik gegebenen Rate Rechnung trugen, die Menge des Antitoxins je nach der Schwere des Falles weit über die ursprünglich empfohlenen Gaben zu erhöhen.

Kehren wir zu unserer Hauptübersicht zurück. Was aus ihr am deutlichsten heraustritt, ist eine — nur gegen Schluss einmal geringfügig unterbrochene — progressive Erhebung der Mortalität je nach den Krankheitstagen, an denen Diphtherieserum eingespritzt worden war. Das trifft für die Gesamtheit und für die Auslese der schweren Verlaufsformen zu, es zeigt sich bei den Kindern sowohl wie zum grösseren Teil auch bei den Erwachsenen, nur die Niveauhöhe dieser Kurven ist eine verschiedene.

1) H. Fette, Die Behandlung der Diphtherie mit intravenösen Seruminjektionen. Med. Klinik. 1909. Bd. 50.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ta-

Es erhielten Immunitätseinheiten in den Altersgruppen von		500	1000	1500	2000	2500	3000	3500	4000	4500	5000	5500	6000	6500	7000
0—1 Jahr	I	2	9	10	1	—	3	—	3	—	—	—	—	—	—
	II	—	3	14	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
	III	1	4	21	3	15	11	—	2	4	—	—	—	—	—
1—5 Jahren	I	1	45	333	6	3	60	—	10	4	—	—	1	—	—
	II	—	14	168	5	7	247	3	8	43	—	1	11	—	1
	III	—	2	63	5	2	339	8	14	143	6	2	188	1	1
5—15 Jahren	I	4	84	536	31	7	104	—	34	2	—	—	1	—	—
	II	1	18	247	6	3	360	4	30	71	1	3	38	—	—
	III	—	3	39	1	2	332	2	11	198	5	10	338	3	8
15—25 Jahren	I	3	52	328	9	2	67	—	7	5	—	—	1	—	—
	II	—	3	126	3	3	127	2	5	20	—	—	27	—	1
	III	—	1	17	1	2	79	—	3	32	1	—	102	—	1
25—50 Jahren	I	—	9	124	5	—	22	—	—	1	—	—	—	—	—
	II	—	6	38	5	2	54	1	1	10	—	—	7	—	—
	III	—	1	4	—	2	51	—	1	24	1	1	48	—	6
über 50 Jahren	I	—	—	2	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	II	—	—	2	—	—	1	1	—	—	—	—	1	—	—
	III	—	—	1	1	—	3	—	—	2	—	1	—	—	—
Zusammen		12	254	2073	83	51	1861	21	129	559	14	18	763	4	18
Gegeben wurden in	I	10	199	1333	53	13	256	—	54	12	—	—	3	—	—
„ „ „	II	1	44	595	19	15	790	11	44	144	1	4	84	—	2
„ „ „	III	1	11	145	11	23	815	10	31	303	13	14	676	4	16

Tabelle I.

Altersklassen		Zahl der Fälle	Gegeben wurden insgesamt Einheiten	Abgerundeter Durchschnitt	
0—1 Jahr	I	28	49 500	1770	2010
	II	18	27 000	1500	
	III	61	138 500	2270	
1—5 Jahre	I	463	808 500	1750	3130
	II	509	1 356 500	2665	
	III	817	3 434 000	4200	
5—15 Jahre	I	803	1 432 500	1780	3560
	II	785	2 215 500	2820	
	III	1152	6 108 500	5300	
15—25 Jahre	I	474	806 000	1700	3210
	II	323	920 500	2850	
	III	317	1 856 500	5860	
25—50 Jahre	I	161	272 500	1690	3760
	II	124	334 500	2700	
	III	194	1 200 000	6190	
über 50 Jahre	I	4	7 500	1875	4600
	II	6	26 000	4330	
	III	11	63 000	5730	
Insgesamt . . .		6250	21 057 000	3370	
Davon in Gruppe	I	1933	3 376 500	1750	
„ „ „	II	1765	4 880 000	2760	
„ „ „	III	2552	12 800 500	5020	

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

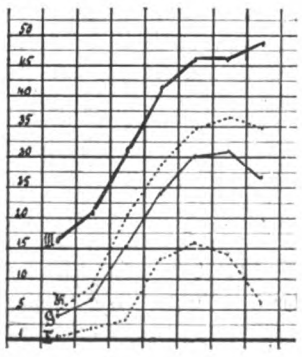
belle H.

7500	8000	8500	9000	10000	10500	11000	11500	12000	13000	13500	14000	15000	16000	16500	18000	19500		
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	28	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	18	107
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	61	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	463	
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	509	1789
15	—	—	17	—	2	—	—	8	1	—	—	—	—	—	—	—	817	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	803	
2	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	785	2740
49	5	1	92	—	5	1	1	32	—	—	2	7	—	1	3	1	1152	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	474	
4	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	323	1112
9	2	—	40	—	2	—	—	14	—	1	—	6	1	—	3	—	317	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	161	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	124	481
8	—	—	23	1	3	—	1	9	—	1	—	7	—	—	2	—	194	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	
—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	21
—	—	—	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	11	
88	7	1	178	1	13	1	2	63	1	2	2	20	1	1	8	1	6250	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
7	—	—	3	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
81	7	1	175	1	12	1	2	63	1	2	2	20	1	1	8	1		

So sehen wir bei sämtlichen mit Serum Behandelten (cf. Tabelle G) eine Sterblichkeit

	am 1.	am 2.	am 3.	am 4.	am 5.	am 6.	am 7.
	Krankheitstage						
von pCt.	**4,4**	**6,7**	**15,4**	**24,4**	**30,2**	**31,4**	**27**
schwer verliefen (III)	214	813	714	364	193	80	35
davon starben	37	175	227	153	89	37	17
das sind pCt.	**17,3**	**21,5**	**31,8**	**42**	**46,1**	**46,25**	**48,6**
Kinder waren	710	1855	1046	480	221	90	46
davon starben	35	156	213	134	77	33	16
das sind pCt.	**4,9**	**8,4**	**20,4**	**27,9**	**34,8**	**36,7**	**34,8**
über 15 Jahre zählten	136	745	432	147	74	28	17
davon starben	2	19	14	19	12	4	1
das sind pCt.	**1,5**	**2,6**	**3,2**	**12,9**	**16,2**	**14,3**	**6**

Nebenstehendes Diagramm stellt diese Verhältnisse graphisch dar; oben liegt die Kurve der schweren Erkrankungen (III), unten (ausgezogen) die der Gesamtheit (G), und über und unter ihr die der Kinder (K) und der Erwachsenen (E) (beide gestrichelt).



Was diese Zahlen lehren, ist auch früher beobachtet und hinreichend betont worden. Aus der grossen Reihe der vorliegenden Daten möchte ich nur einige wenige zitieren.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es starben von den am

	1.	2.	3.	4.
	Krankheitstag injizierten			
nach Rolleston . . .	0 pCt.	3,1 pCt.	6,1 pCt.	10,6 pCt.
„ Kossel	0 „	3 „	13 „	23 „
„ M. Cohn	1,3 „	11,1 „	16,5 „	24,7 „

Dieses Moment, die rasch vorrückende Sterblichkeit, an je weiter vorgeschrittenem Krankheitstage die Serumbehandlung eingeleitet wurde, ist dieser letzteren zugute geschrieben worden. Daneben wurde zu ihren Gunsten die sehr viel niedrigere Gesamtmortalität geltend gemacht, die seit 1895, der Einführung der Antitoxintherapie, zur Beobachtung kam.

Wir werden beide Punkte abzuwägen haben, wenn wir an der Hand unseres Materials nunmehr die Frage nach dem Umfang und den Grenzen dieser Behandlung werden erörtern müssen.

Sie ist eine ungemein schwere und glatt nicht zu lösen, da wir nur über bedingte Vergleichspunkte verfügen. Statistiken fehlen, die das Schicksal der Patienten der Vorserumzeit nach dem Krankheitstage geordnet wiedergeben, an dem sie der damals üblichen Krankenhausbehandlung überwiesen wurden, und damit den gewichtigen Beweisgrund beschaffen könnten, ob früher jene rasch sich hebende Stufenleiter immer schlechterer Ergebnisse der Krankenhaustherapie mit jedem späteren Tage des Eintritts in diese nicht vorhanden war. Die Durchsicht der Krankenjournale jener Zeit erwies es, dass gerade in der wichtigsten Gruppe der Schwerstaffizierten, der rasch Verstorbenen und der Kinder, die diesbezüglichen Angaben zu häufig vermisst werden.

Wie vorsichtig nur man des Weiteren Diphtheriestatistiken verschiedener Zeiten und ebenso auch verschiedener Orte zu Beweisführungen in Vergleich setzen darf, habe ich früher bereits auseinandergesetzt[1]). Das gilt für die Uebersichten aus Städten und ganzen Ländern, in denen die grossen von uns unbeeinflussten Schwankungen im epidemischen Gange der Krankheit (Newsholme, Gottstein) tiefgreifende und erst aus jahrzehntelanger Verfolgung erkennbare Modifikationen bedingen und auch die Wandlungen von der früher nur klinischen zu der jetzigen bakteriologischen Diagnose der Krankheit zum Ausdruck kommen müssen, und weit mehr noch für die aus einzelnen Krankenhäusern, in denen daneben noch verschiedene Aufnahmeeinrichtungen und ihre verschiedene Inanspruchnahme seitens der Bevölkerung wirksam sind. Unerlässlich ist eine Trennung des Materials nach den Altersklassen, wo die Sterblichkeit in ihnen die grössten Verschiedenheiten darbietet, mit zunehmenden Jahren beträchtlich absinkt. Nicht umgehbar ist desgleichen die Sonderung nach der verschiedenen Schwere der Krankheits-

1) F. Reiche, Klinisches und Kritisches zur Behringschen Antitoxinbehandlung der Diphtherie. Med. Klinik. 1913. H. 1 u. 2.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

formen, weil ihre Gruppierung eine ganz andere sein muss, wenn Hospitäler kleinere Stationen für schwere Erkrankungen vorwiegend bereitgestellt haben (wie in Hamburg das Allgemeine Krankenhaus St. Georg), oder wenn sie alle Aufnahmesuchenden unterzubringen in der Lage sind (Allgemeines Krankenhaus Hamburg-Eppendorf), und nicht minder — dieses gilt besonders bei Parallelen zwischen ehedem und jetzt —, wenn bei ständig wachsendem Vertrauen der Bevölkerung zur Krankenfürsorge ihr nicht nur die verzweifelten, sondern alle, leichte wie schwere, Fälle in Obhut gegeben werden. So notwendig die letzterwähnte Klassifizierung der Patienten aus diesen Gründen erscheint, nicht verhehlen lässt es sich, dass gerade sie wieder manche Unsicherheit involviert. Dem subjektiven Faktor des Beurteilenden und die Grenzfälle von leicht zu mittelschwer, von mittelschwer zu schwer nach seiner Auffassung Einordnenden wird ein gewisser Spielraum dabei eingeräumt. Und hinzukommt, dass nicht jeder Fall, und am wenigsten der im Beginn seines Leidens stehende, gleich sein wahres Antlitz zeigt, ob er zu den milderen oder zu den graveren Erkrankungen gehören wird; so wird erst am Abschluss der Behandlung das letzte Urteil in dieser Hinsicht über ihn möglich sein, und gerade hier wird wieder für alle Fragen nach den Ergebnissen der angewandten Mittel und Heilverfahren der Einwand auftauchen müssen, ob nicht viele der als leicht oder mittelschwer registrierten Formen nur deshalb so verliefen, weil diese Therapie einen sonst sehr viel ernster gewordenen Decursus morbi erfolgreich umwandelte.

Ich habe mein Material erst bei der Entlassung jedes Falles, je nach seiner Verlaufsart, der Gruppe I, II oder III zugewiesen.

Setzen wir nun so wichtiger Einschränkungen eingedenk zur Prüfung der Serumwirkung die an der Sterblichkeit gemessenen Heilungsergebnisse der vor der Behringschen Entdeckung liegenden Jahre den jetzigen gegenüber, so ist bei den aus dem Stadtgebiet stammenden Zahlen folgendes als sicher auszusprechen: im Verlaufe des nach langer relativ geringer Extensität der Diphtherie eingesetzten und 1911 anscheinend sein Maximum erreichenden epidemischen Auftriebs der Krankheit war 1911 die auf 10000 Einwohner verrechnete Erkrankungsziffer wieder eine so hohe, dass nur die Jahre 1882 und 1885/87 sie übertreffen. Nach den Erfahrungen früherer Jahrzehnte, die gewisse, aber doch nur sehr bedingte Beziehungen zwischen Morbidität und Mortalität erkennen lassen, wäre ein gleichzeitiges, nicht nur allgemeines, sondern auch prozentarisches Ansteigen der Sterblichkeit zu erwarten gewesen, jedenfalls hätte sein Ausbleiben so gedeutet werden können, dass dieselbe inzwischen Gemeingut gewordene Therapie, der allein von mancher Seite der Tiefstand der Diphtheriesterblichkeit seit 1895 zugeschrieben wurde, die Schrecken der Krankheit dauernd gemindert hätte. Unsere Zahlen zeigen, dass eine solche Steigerung tatsächlich nicht ausblieb, dass die im günstigsten Jahre 1905 auf 6,5 pCt. abgesunkene Mortalität 1909 auf

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

12,2 pCt. sich hob und damit fast die Höhe der beiden Jahre der vorbehringschen Zeit 1879 und 1881 erreichte, welche mit 12,4 und 12,6 pCt. registriert sind; ja sie würde sie überschreiten, wenn man in Berücksichtigung zieht, dass neuerdings durch die bakteriologische Diagnose viele leichte Fälle als ätiologisch der Diphtherie zugehörig zur behördlichen Anmeldung gelangen, die früher, als nur der Aspectus pharyngis entschied, noch den follikulären Anginen zugerechnet wären.

Wenn wir auch nicht in der Lage sind, zu sagen, welche Sterblichkeitshöhe die Diphtherie ohne die jetzt geübte Behringsche Behandlung möglicherweise erreicht haben könnte, so viel ist sicher, dass sie ihre nicht unbeträchtliche Erhebung nicht zu verhindern vermochte, wiewohl eine grosse Zahl von Patienten, rund die Hälfte aller Erkrankten, jetzt den Spitälern zugeführt wird, und in diesen die Menge der bei ihnen verwandten Immunitätseinheiten gewaltig gegen früher gesteigert ist.

Gehen wir zu den Ergebnissen der Krankenhausbehandlung über. Im Sommer 1889 wurde unser Eppendorfer Krankenhaus eröffnet. In den darauffolgenden 5 Jahren bis zur Einführung der Behringschen Therapie 1890—1894 wurden 1677 Patienten mit 544 (32,4 pCt.) Todesfällen in ihm behandelt.

Es zählten bis zu

1 Jahr	32,	davon starben	27 =	84,4 pCt.
1— 5 Jahren . . .	707,	„ „	368 =	52,1 „
5—15 „ . . .	477,	„ „	129 =	27 „
über 15 „ . . .	461,	„ „	20 =	4,3 „

Stellen wir diesen Zahlen die jetzt erreichten entgegen, so sehen wir

		1890—1894		Oktober 1909 bis Oktober 1913.	
Kranke unter 1 Jahr	Mortalität	84,4 pCt.		38,5 pCt.	
„ zwischen 1— 5 Jahre	„	52,1 „	43,1 pCt.	20,7 „	15,7 pCt.
„ „ 5—15 „	„	27 „		11,7 „	
„ über 15 „	„	4,3 „		3,8 „	

Hier offenbaren sich erhebliche Differenzen, jedoch fast ausschliesslich in den 3 Gruppen des kindlichen Alters. In diesen ist die Mortalität fast gleichmässig stark heruntergegangen, so dass die Werte sich verhalten

bei den Kindern unter 1 Jahr wie	2,2 : 1
„ „ „ zwischen 1 und 5 Jahren . . .	2,5 : 1
„ „ „ „ 5 „ 15 „ . . .	2,3 : 1
„ „ Erwachsenen über 15 „ . . .	1,1 : 1

Es hatte also das die Erfolgsziffern verschiebende Moment, das in jenen ersten Gruppen in nahezu gleicher Stärke wirkend zur Entfaltung kam, in der letzten fast keine Kraft mehr oder es wurde diese durch andere Faktoren wieder aufgehoben.

Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Eine sonderliche Verschiebung der Altersverteilung hat dabei nicht stattgefunden, sie würde ja auch nur für die Beurteilung der Endsumme in Betracht kommen.

Es zählten

	1890—1894	1909—1913.
unter 1 Jahr	1,9 pCt.	1,7 pCt.
über 15 Jahre	27,5 „	36,3 „

Unter welch einengenden Bedingungen, mit welcher Reserve aber im übrigen ein Vergleich daraufhin statthaben muss, ob man aus den gefundenen Differenzen auf die Wirkungen des einen, jene beiden Gruppen freilich auch prinzipiell trennenden Moments der früher unbekannten, jetzt herrschenden Antitoxinbehandlung schlussfolgern darf, sei auch hier wieder ausgesprochen. Die Statistik kann durch sich allein keine ursächlichen Bedingungen erschliessen, sondern nur Tatsachen numerisch belegen. Beweisend ist sie allein da, wo zwei oder mehrere mit Ausnahme des einen in Zahlen ausdrückbaren Punktes vollkommen gleichwertige Gruppen sich gegenüberstehen. Und dem ist hier nicht so. Wir dürfen unmöglich voraussetzen, dass die Mischung des Materials aus leichteren und schweren Verlaufsformen jetzt die gleiche war, wie sie es 1890—94 gewesen ist. Es ist anzunehmen, dass die ersteren jetzt zahlreicher vertreten sind. Aus der Mortalität können wir dieses nicht herleiten, solange wir nach einem Beweis trachten, ob ein Heilverfahren sie modifizierte. Nur die Tatsache, dass mit 29,4 pCt. aller Gemeldeten dem Krankenhaus ehedem die schwereren Verlaufsformen in erster Linie zugesandt wurden, während jetzt ein sehr viel allgemeinerer Andrang statt hat, und ihm mit 49,7 pCt. der Gesamtmorbidität wohl viel mehr mittelschwere und leichte Fälle überwiesen werden, gibt uns einen allgemeinen Hinweis und zweitens erörterten wir schon, dass mit Hilfe der bakteriologischen Diagnostik gerade die Zahl der leichten Verlaufsbilder jetzt gegenüber einst einen Zuwachs erfährt. Ich kann dieses kurz illustrieren. In den letzten Jahren wurden auf meiner Station 23 Fälle von echter Plaut-Vincentscher Angina, die klinisch nach ihrem Aussehen und ihrem Verlauf nur als solche imponierten, behandelt, bei denen Diphtheriebazillen als ein die Krankheit nicht beeinflussender, nur durch die unterschiedslose bakteriologische Untersuchung aller Belaganginen aufgedeckter Nebenbefund nachgewiesen wurden [1]). Das zeigt uns, wie häufig diese Keime, deren Gegenwart im Rachen vieler gesunder Personen und Nichtdiphtheriekranker bekannt, von Einzelnen (F. Meyer) in ihrer Häufigkeit auf 2,5—3,3 pCt., in Epidemiezeiten auf 8—9 pCt. der Normalgrossstadtbevölkerung geschätzt wird (Lippmann), auch da unter parasitären Daseinsverhältnissen als gelegentliche Schmarotzer gefunden werden, wo Halsaffektionen sich entwickelt haben, und es wirft ein Schlaglicht auf

1) F. Reiche, Plaut-Vincentsche Angina und Diphtherie. Med. Klinik. 1914. Nr. 33.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

so manche Anginen leicht entzündlichen oder follikulären Typus, die wir nach den aufgefundenen Löfflerstäbchen als Diphtherie klassifizierten, die aber möglicherweise doch nur nichtdiphtherische Anginen sensu strictiore mit schmarotzenden Diphtheriebazillen waren. Tierpathogen und menschenpathogen geht nicht Hand in Hand bei diesen Krankheitserregern, so würde auch die Zuhilfenahme von Tierversuchen keine endgültige Entscheidung in diesen Fällen liefern, ganz abgesehen davon, dass sie in Zeiten von Epidemien sich kaum wird durchführen lassen.

Resümieren wir, so dürfen wir die Krankenhausheilerfolge von ehedem und heut nur mit dem Vorbehalt vergleichen, dass ein stärkeres Vorwalten schwerer Verlaufsformen jetzt nicht vorhanden, mit grosser Wahrscheinlichkeit aber für früher anzunehmen ist. Um so auffallender ist es, dass trotzdem die Sterblichkeit unter den doch wahrlich reichlichst mit Serum versorgten Erwachsenen, den über 15 Jahre Zählenden, nur diese minimale Veränderung im Vergleich zu früher erfuhr, dass allein die Kinder sich wesentlich günstiger präsentieren.

Befragt man daraufhin die nach dem Lebensalter getrennte allgemeine Erkrankungskurve Hamburgs (Tab. B), so sieht man, wie auch hier sich das gleiche überraschende Ergebnis herausschält: in dem einen zur Verfügung stehenden Jahre der Vorserumzeit 1894 war die Mortalität unter den Erwachsenen 3,8 pCt., — seit 1909 betrug sie sogar in den einzelnen Jahren zwischen 3,3 und 4,8 pCt. Und dass dieses eine Jahr 1894 allem Anschein nach nicht ausnahmsweise niedrig war, können wir aus der Parallelspalte dieser Tabelle ermessen, in welcher die auf 1000 Lebende verrechnete Sterblichkeit dargestellt ist: das Jahr 1894 hat mit 0,5 den höchsten Wert, der nur 1893 erreicht, 1890—1892 mit 0,4 und 0,2 unterschritten wurde, und erst jetzt, seit 1909, mit 0,6 und 0,7 übertroffen worden ist.

Nach alledem ist in dieser Uebereinstimmung der klinischen und epidemiologischen Ergebnisse eine Beeinflussung der Mortalität durch die Serumtherapie einzig und allein für die jetzt viel günstiger dastehenden jugendlichen Fälle als möglich anzusprechen, für die Aelteren bleibt sie aus. An sich wird diese Anschauung noch nicht aus dem Rahmen des theoretisch Begründbaren fallen, da es sich um ein antitoxisches Behandlungsverfahren handelt: häufen sich doch bei Kindern mehr oder minder gleiche Giftmengen im Vergleich zu den Erwachsenen in sehr viel kleineren Körpern an und leiden doch auch Kinder schon klinisch sehr viel schwerer unter den Toxinwirkungen der Krankheit, wie dieses sich in den Komplikationen von seiten des Herzens und der Häufigkeit der hämorrhagischen Diathese vor allem dartut.

Ist dem aber wirklich so, und welcher Umfang ist der Serumwirksamkeit zuzumessen? Da fehlt wieder jeder Leitstern der Beurteilung. Wohl ist neben der Herabdrückung der Gesamtsterblichkeit noch ein zweites wichtiges Beweismoment von allen Anhängern der Serumtherapie

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

— denen ich selbst voll zugehörte, ehe eine schwere Epidemie mir die bedingungslose Gläubigkeit nahm — in den Vordergrund geschoben worden: das progressive, rein gesetzmässige Steigen der Mortalität je nach den vorrückenden Tagen der Krankheit, an denen die Einleitung der Serumbehandlung geschah. Dass dieser Punkt etwas Bestechendes hat, ist zuzugeben, dass er nicht, oder doch wenigstens nicht in dem geschilderten Masse ausschlaggebend sein muss, habe ich früher schon einmal auseinandergesetzt[1]). Es sind die allgemeinen Vorteile der Krankenhauspflege da mit in Anschlag zu bringen, und andererseits ist zu bedenken, dass doch die leichten und mittelschweren Verlaufsbilder der Krankheit sich in der Regel rasch als solche bekunden, so dass die an jedem späteren Tage aufgenommenen Kranken eben die sind, welche noch ins Hospital gebracht wurden, weil bis zu diesem Tage die entscheidende Wendung zum Besseren sich nicht eingestellt hatte; sie müssen mit jedem Tag vorschreitend schwerer sein, während die alsbald, am 1. Tag Hereingeschickten, alle Verlaufsformen der Diphtherie, benigne wie grave, in sich vereinigen. So sank denn auch von einem Maximum am 2. Tage die Zahl derer, die wegen Gutartigkeit ihrer diphtherischen Veränderungen kein Serum erhielten, mit jedem späteren Tage rasch progressiv ab. Und ist es nicht eigenartig, dass bei den nach dem 15. Lebensjahre stehenden, bei denen die Gesamtmortalität keine sicheren Einflüsse der Serumwirksamkeit bekundet, sich doch das gleiche Gesetz der von Tag zu Tag ansteigenden Sterblichkeit demonstrieren lässt, wie bei den Kindern, wo man aus ihm das schlagendste Argument zu Gunsten des Serums schmiedete? Und schliesslich, lässt es sich nicht eher für die von mir entwickelte Deutung verwerten, dass diese Progressivität der mit jedem weiteren Tage schlechteren Behandlungsergebnisse in gleicher Form sich am 3., 4., 5. und 6. Tage fortsetzt, obwohl der beste vollste Serumerfolg nur am 1. und 2. Krankheitstage erwartet wird? Gerade dieses Moment werde ich später noch einmal zu berühren haben.

Zu all diesem kommt hinzu, dass bei analogem treppenförmigen Absinken unsere Heilungsergebnisse verglichen mit denen von Kossel, Ganghofer, M. Cohn, Rolleston u. a. doch mit ganz anderen, sehr viel höheren Anfangswerten beginnen, trotz einer viel ausgiebigeren Anwendung des Antitoxins. Dort sind die ersten Tage zum Teil mit 0 pCt. notiert, wir heben mit 4,4 bzw. 3,7 pCt. an, haben am 2. Tage bereits 6,7 bzw. 6 pCt.

Natürlich muss der Einwand erhoben werden, ob die Angaben über den Krankheitstag auch tatsächlich zutreffen. Wir können dem aber nur entgegnen, dass dieses Bedenken für jede Zusammenstellung gültig ist und dass unsere Nachforschungen nach diesem Termin mit ganz beson-

1) Med. Klinik. 1913. Nr. 1 u. 2.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

derer Sorgfalt und Mühewaltung betrieben wurden; unsere Angaben können von denen anderer demnach nicht differieren und speziell die Daten über den 1. Tag der Erkrankung sind für einen recht hohen Prozentsatz der Fälle besonders vertrauenswürdig, weil hier alle im Krankenhaus bei schon vorher tagelang auf ihre Temperatur kontrollierten Personen entstandenen Diphtherien eingeschlossen sind und ebenso auch alle uns vom Waisenhaus zugeschickten Kinder, in dem eine sehr scharfe ärztliche Kontrolle aller Insassen statt hatte, nachdem die Krankheit mit wiederholten Ausbrüchen sehr viele Opfer dort forderte. Und noch ein weiteres nebensächliches Moment spricht für die relativ grosse Zuverlässigkeit unserer Angaben: das zeitliche Auftreten des Herpes mit seiner Bevorzugung des 3., dann des 4. und 2. Krankheitstages, wodurch eine völlige Uebereinstimmung mit der akuten fibrinösen Pneumonie geschaffen wird, deren Anfang durch den initialen Schüttelfrost auf die Stunde genau sich normieren lässt.

Dass nach den Serumeinspritzungen eine dezidiertere Umstimmung des örtlichen Befundes im Rachen in manchen schweren Fällen einzutreten schien, als mir dieses aus der Vorserumzeit in Erinnerung ist, möchte ich nicht vergessen, auch bei diesen Ausführungen noch einmal hervorzuheben. Ob man dieses oder die gelegentlich auffällige Besserung des subjektiven Befindens zahlenmässig wird strikt beweisen können, ist mehr als fraglich. Ich habe durch Meinshausen[1]) das Verhalten der Membranen hinsichtlich ihrer Lösung, insbesondere hinsichtlich völligen Wiederreinwerdens des Pharynx bei ablaufender Erkrankung verfolgen lassen; seine Zusammenstellungen führen uns vor Augen, dass von einem Einfluss des Serums auf ihre Lösung nicht gesprochen werden kann, auch selbst bei Verabreichung grosser Dosen nicht, dass die mit und die ohne Antitoxin Behandelten schlagende Differenzen nicht bieten.

Noch eines weiteren Punktes der Therapie mit Antitoxininjektionen habe ich zu gedenken. Unter dem Druck der vielen schweren Verlaufsbilder der Krankheit wurden gemäss der Empfehlung vieler Autoren die Serumgaben ständig von uns durch Jahre erhöht. Unsere Tabelle H legt dar, wie viel im ganzen an Serum bei uns verabreicht wurde. Es fragt sich nun, wie weit solche Steigerung bessere Erfolge zeitigte; auch so liesse sich ein gewisser Beweis für das Serum erbringen und zugleich die Berechtigung zur weiteren Erhöhung der Serumquanten prüfen. Aus dieser Ueberlegung heraus stellte ich aus der seit Oktober 1909 gewonnenen Gesamtzahl aller Kranken — es waren bis September 1913 7314 — die ersten 2000 mit Serum Gespritzten in Parallele zu den zweiten und dritten 2000; als letzte Gruppe figu-

1) W. Meinshausen, Die Abstossung der Diphtheriemembranen. Brauers Beitr. z. Klinik d. Infektionskrankh. Bd. III. H. 1 u. 2.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

rieren die von den 6250 Seruminjizierten übrig bleibenden 250, deren geringe Zahl sie von dem generellen Vergleiche ausschliesst.

Alle diese Gruppen sind unter sich wohl vergleichbar, denn sie gehören einer und derselben Epidemie an und nichts änderte sich in dieser Spanne Zeit im Hersendemodus ins Krankenhaus, im Aufnahmemodus dortselbst und in der bakteriologischen Diagnostik der Fälle. Es handelt sich um ein in allen Einzelheiten gleichbewertetes rein klinisches Material, dessen Grösse nur zur zahlenmässigen Wiedergabe der einzelnen in Frage kommenden Punkte zwingt.

Umstehende Kurve 4 gibt den Gang der Diphtherie im Hamburger Stadtgebiet aus dieser Zeit, von Januar 1908 beginnend, in Abschnitten von 8 Wochen zu 8 Wochen wieder. Die kräftig gezogene Linie zeigt die Morbidität, die zarte die prozentarische Mortalität an. In der Mitte ist eingetragen, welchen Phasen der Epidemie die 3 Gruppen von je 2000 zugehören. Trotz hochsteigender Erkrankungswelle war in diesen Jahren seit Oktober 1909 die Sterblichkeit nur unbedeutenden Schwankungen unterworfen, die eigentliche Schwere der Epidemie verschob sich anscheinend nicht.

Die nicht mit Serum behandelten Fälle, zum grössten Teil leichter Natur, betrugen in diesen 3 Gruppen 254 + 343 + 418 = 1015; sie verlangen Berücksichtigung in dieser die Gesamtverhältnisse behandelnden Uebersicht. Im übrigen suchte ich diese Hauptgruppen hinsichtlich ihrer allgemeinen Prognose durch Hinzufügung ihrer Einteilung nach Lebensalter und Injektionstag und hinsichtlich ihrer Schwere durch Aufzählung der wichtigsten Komplikationen noch genauer zu charakterisieren.

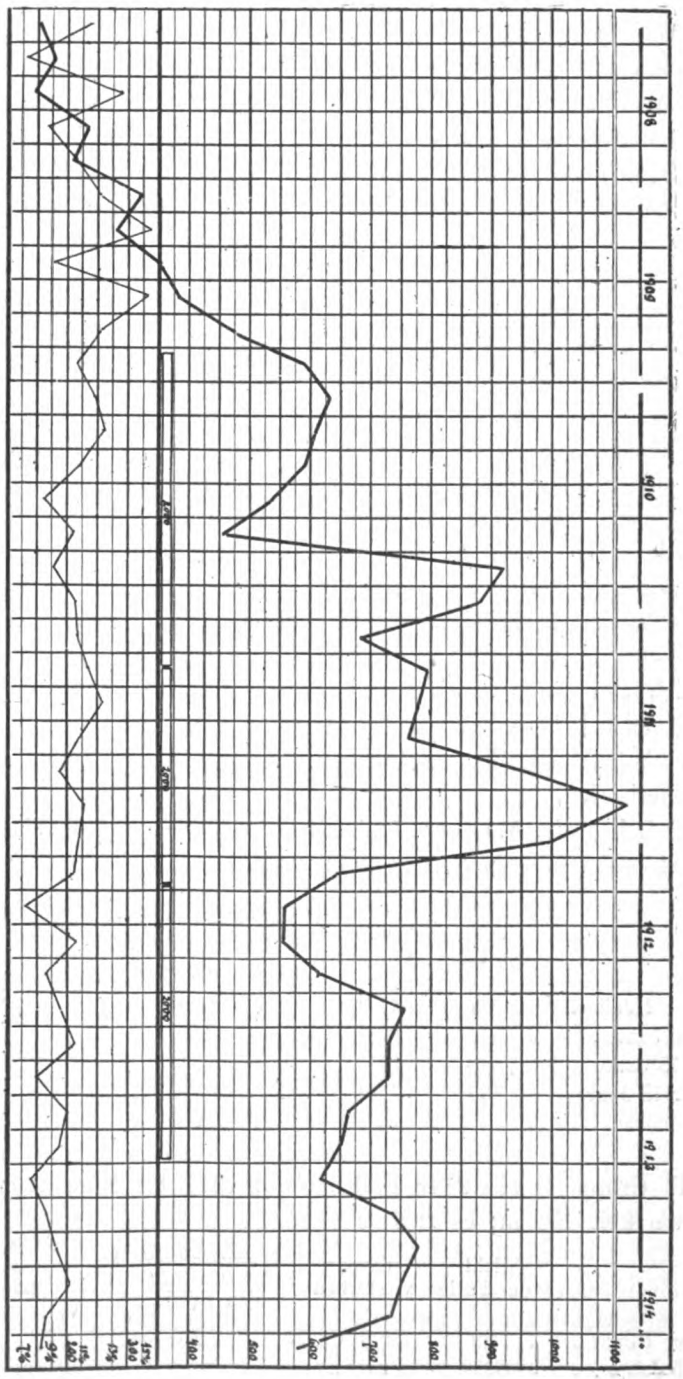
So haben wir: A. Gruppe I mit 2254 Fällen (Oktober 1909 bis März 1911), — 254 erhielten kein Serum, 2000 wurden damit behandelt; es zählten

	Zahl der Fälle	davon verstarben	durchschnittliche Serummenge bei den Injizierten	durchschnittliche Serummenge in der Gruppe der schweren Verlaufsformen (III)
unter 1 Jahr . . .	55	47,0 pCt.	2030	2300
1—5 Jahre	577	24,8 „	2770	3400
5—15 Jahre . . .	889	11 „	2830	4000
über 15 Jahre. . .	733	3,4 „	2540	4200
Zusammen		13 „	2700	3700

B. Gruppe II mit 2343 Fällen (März 1911 bis März 1912), — 343 erhielten kein Serum; es zählten

	Zahl der Fälle	davon verstarben	durchschnittliche Serummenge bei den Injizierten	durchschnittliche Serummenge in der Gruppe der schweren Verlaufsformen (III)
unter 1 Jahr . . .	39	35,9 pCt.	2210	2400
1—5 Jahre	635	21,6 „	3350	4600
5—15 Jahre . . .	978	12,7 „	3880	5700
über 15 Jahre . .	691	4,2 „	3640	6200
Zusammen		13 „	3600	5400

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



Kurve 4.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

C. Gruppe III mit 2418 Fällen (März 1912 bis Juni 1913), — 418 erhielten kein Serum; es zählten

	Zahl der Fälle	davon verstarben	durchschnittliche Serummenge bei den Injizierten	durchschnittliche Serummenge in der Gruppe der schweren Verlaufsformen (III)
unter 1 Jahr . . .	27	22,2 pCt.	1730	2100
1—5 Jahre	636	16,7 „	3280	4700
5—15 Jahre . . .	1057	12 „	3990	6100
über 15 Jahre . .	698	4,3 „	4300	7600
Zusammen		11,1 „	3800	6000

D. Anhang Gruppe IV mit 299 Fällen (Juni 1913 bis 1. Oktober 1913), — 49 erhielten kein Serum; es zählten

	Zahl der Fälle	davon verstarben	durchschnittliche Serummenge bei den Injizierten	durchschnittliche Serummenge in der Gruppe der schweren Verlaufsformen (III)
unter 1 Jahr . . .	1	100 pCt.	1500	1500
1—5 Jahre	56	14,3 „	2730	4200
5—15 Jahre . . .	146	8,2 „	2870	5500
über 15 Jahre . .	96	0 „	2430	5600
Zusammen		7 „	2760	5000

	in Gruppe A	B	C	D
Gesamtmortalität	13,0 pCt.	13,0 pCt.	11,1 pCt.	7,0 pCt.
Es zählten unter 6 Jahr	2,4 „	1,7 „	1,1 „	0,3 „
„ „ 1—5 Jahre	25,6 „	27,1 „	26,3 „	18,7 „
„ „ 5—15 „	39,4 „	41,7 „	43,7 „	48,8 „
„ „ über 15 Jahre	32,5 „	29,5 „	28,9 „	32,1 „
Es verliefen leicht	39,6 „	35,5 „	36,5 „	61,9 „
„ „ mittelschwer	22,7 „	24,9 „	29,9 „	14,7 „
„ „ schwer	37,7 „	39,6 „	33,6 „	23,4 „
Es bestand:				
Mitbeteiligung der Nase bei , ...	25,6 „	16,9 „	15,3 „	26,1 „
„ des Larynx	12,7 „	11,1 „	11,2 „	14,7 „
Es wurden tracheotomiert	8,3 „	7,0 „	5,6 „	6,7 „
Es bestand:				
Mitbeteiligung der Zunge und Lippen	1,6 „	0,6 „	1,6 „	2,3 „
„ „ Konjunktiven . . .	1,0 „	0,3 „	0,7 „	1,3 „
eine hämorrhagische Diathese	2,6 „	2,0 „	2,3 „	5,0 „
Von den Serumgespritzten erhielten ihr Antitoxin:				
am 1. Krankheitstage	11,1 „	13,8 „	15,9 „	17,2 „
„ 2. „	42,0 „	42,7 „	42,3 „	40,8 „
„ 3. „	24,9 „	23,6 „	24,0 „	19,6 „

In manchen Punkten bestehen Differenzen in diesen 3 ersten auf grossen Zahlenreihen fussenden Hauptgruppen. Das etwas günstigere Gesamtresultat in Gruppe C — 11,1 pCt. — ist jedoch nicht auf die sehr gesteigerten Serumdosen zurückzuführen, denn bei den Säuglingen ist die Sterblichkeit von 47,3 pCt. auf 22,2 pCt. im Vergleich zu A ab-

Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

gesunken, obwohl in dieser Altersklasse die durchschnittliche Antitoxinmenge nicht erhöht wurde, ja eine etwas geringere war, und bei den Erwachsenen, wo wir im Durchschnitt von 2540 Einheiten und in den schweren Fällen von 4200 Einheiten auf 4300 bzw. 7600, also recht erheblich gestiegen sind, ist die Mortalität doch eine höhere geworden, auf 4,3 von 3,4 pCt. vermehrt.

Dass Gruppe D eine besonders günstige Sterblichkeit (7 pCt.) trotz einer durchschnittlich geringeren Serumzufuhr in den schweren Fällen verglichen mit C aufweist, soll hier nur kursorisch berührt, nicht irgendwie als Argument benutzt werden. Es mag sein, dass dieser niedrige Wert damit zusammenhängt, dass die absinkende Epidemie auch wieder eine Rückkehr zu ihrem früheren leichten Charakter mit sich bringt — der weitere Verlauf der Hamburger Kurve könnte dieses erst klarlegen[1]) —, jedenfalls sind aber diese Zahlen viel zu klein, um nicht noch manche Irrtümer unausgeglichen in sich zu schliessen.

Gruppe C ist dadurch etwas begünstigt, weil in ihr die am schwersten gefährdeten Säuglinge geringer an Zahl — mit 1,1 pCt. aller Fälle — vertreten sind als in Gruppe B. Ferner sehen wir, dass die Zahl der frühzeitig ins Krankenhaus Gekommenen in ihr eine ein wenig grössere ist, dort sind 53,1 pCt. an den ersten beiden Krankheitstagen injiziert, hier 58,2 pCt. von den Serumgespritzten. In der Zahl der Kinder (bis zum 15. Jahre) ist dieser Unterschied am deutlichsten, nicht vorhanden ist er mehr bzw. leicht in sein Gegenteil verkehrt ist er in der Gruppe der Erwachsenen.

Von den mit Antitoxin behandelten erhielten ihr Serum:

		in Gruppe A	in Gruppe C
bei den Kindern	am 1. Krankheitstag	11,6 pCt.	18,2 pCt.
„	„ 2. „	37,8 „	40,2 „
„	„ 3. „	22,4 „	22,6 „
bei den Erwachsenen	„ 1. „	9,3 „	8,2 „
„	„ 2. „	54,4 „	49,2 „
„	„ 3. „	32,4 „	29,2 „

Eingeschaltet sei hier, dass das in vorstehenden Zahlen erkennbare Moment, wonach die Kinder im allgemeinen etwas früher in Krankenhausbehandlung treten, auch in der Gesamtheit unserer Beobachtungen sich wiederholt: zählt man die Seruminjizierten nach dem Tag ihrer Injektion

---

1) Nachtrag bei der Korrektur: In dieser Hinsicht sei mir gestattet, die Ergebnisse aus dem Krankenhaus Hamburg-Barmbeck vom Jahre **1914** hier kurz anzuführen. Diphtheriepatienten wurden bis 31. Dezember 1914 aufgenommen und entlassen:

im Alter von	unter 1 Jahr	11,	davon starben	3 = 27,2 pCt.	
„ „ „	1—5 Jahren	184,	„ „	38 = 20,7 „	
„ „ „	5—15 „	377,	„ „	39 = 10,3 „	
„ „ „	15—25 „	93,	„ „	1 = 1,1 „	} 3,3 pCt.
„ „ „	25—50 „	60,	„ „	4 = 6,7 „	
	Insgesamt	**725**,	davon starben	**85 = 11,7** pCt.	

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

geordnet [der meist, aber nicht immer dem Aufnahmetag entspricht[1])] mit den nach dem Aufnahmetag geordneten ohne Serum Behandelten zusammen, so erhalten wir

770 Kinder und 237 Erwachsene, die vom 1. Krankheitstag an behandelt wurden
1976 „ „ 955 „ „ „ 2. „ „ „ „
1112 „ „ 544 „ „ „ 3. „ „ „ „

Das sind bei den Kindern am 1. Tag 15,4 pCt., bei den Erwachsenen 10,7 pCt.
„ „ „ „ 2. „ 39,5 „ „ „ „ 43,2 „
„ „ „ „ 3. „ 22,2 „ „ „ „ 24,6 „

Der Vorsprung, den die Kinder am 1. Tag vor den Erwachsenen haben, ist von diesen am 2. noch nicht ganz — mit 53,9 pCt. gegenüber 54,9 pCt. — wettgemacht, erst am 3. sind sie ein wenig in der Ueberzahl.

Alles in allem aber sehen wir, dass unsere Patienten das Krankenhaus relativ früh aufsuchen, mehr als die Hälfte bereits an den ersten beiden Krankheitstagen ihm zugeführt ist.

Eines also ergibt sich mit Sicherheit aus dem Vergleich zwischen den Gruppen A—C, dass die Steigerung der Serumdosen an sich keine besseren Heilresultate im Gefolge hatte. Noch deutlicher zeigt sich dieses, wenn wir die Serummengen, die in den Jahren günstigster Diphtheriemortalität 1902—1906 gegeben wurden, mit den heute verwandten vergleichen.

Damals war das Ergebnis bei den im Krankenhaus behandelten Fällen:

	behandelt	gestorben	Mortalität		
bis 1 Jahr	21	9	42,85	17,42 pCt., jetzt	38,5 pCt.
1—5 Jahre	461	75	16,26		20,7 „
5—15 „	624	44	7,05		11,7 „
über 15 Jahre . . .	298	9	3,02		—
	1404	137	9,75 pCt.		12,1 pCt.

Damals erhielten (insgesamt 1344 Fälle):

In der Altersklasse	Immunitätseinheiten													
	200	500	1000	1500	2000	2500	3000	3500	4000	4500	5000	6000	7500	10500
bis 1 Jahr . . .	—	2	12	7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1—5 Jahren . . .	1	1	61	272	5	16	82	2	2	4	1	1	—	—
5—15 „ . . .	—	1	58	404	3	9	105	3	3	16	2	3	1	1
15—25 „ . . .	—	1	31	135	—	5	18	—	3	1	—	—	—	—
25—50 „ . . .	—	—	5	53	2	—	9	—	—	1	—	—	—	—
über 50 „ . . .	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	1	5	168	872	10	30	214	5	8	22	3	4	1	1

1) Da manche Fälle nicht am Tage der Aufnahme bzw. die bei uns entstandenen nicht am 1. Krankheitstage gespritzt wurden, ergibt sich eine unbedeutende Verschiebung gegenüber Tabelle E. Sie zeigt uns, dass von den 5007 kindlichen und 2209 erwachsenen Kranken mit bekanntem Krankheitsanfang 2864 Kinder und 1194 Erwachsene bereits an den ersten 2 Krankheitstagen rezipiert waren, nach obiger Zählweise sind es 2746 Kinder und 1192 Erwachsene.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es wurden also gegeben:

	Immunitätseinheiten bis										
	1000	1500	2000 und 2500	3000	3500 und 4000	4500	5000 und 5500	6000	6500 bis 9000	9500 bis 12000	über 12000
1902—1904 bei pCt.	12,9	64,9	3,0	15,9	1,0	1,6	0.2	0,3	0,1	0,1	—
1909—1913 „ „	4,3	33,2	2,1	29,8	2,4	8,9	0,5	12,2	4,7	1,3	0,6

unserer Kranken. Trotzdem dort 9,8, hier 12,1 pCt. Gesamtmortalität.

Ein weiterer Weg, Bedeutung und Umfang der Serumwirkung zu ermessen, ist von Siegert eingeschlagen worden. Er stellte aus den Berichten einer grossen Zahl von Krankenanstalten nur die tracheotomierten Patienten zusammen, solche Kranke mithin, die bei zweifelloser Diagnose von vornherein als schwerste zu bezeichnen sind, und fand aus den letzten 4 serumfreien Jahren 60,4 pCt. Mortalität, aus den 4 ersten Serumjahren 36,3 pCt.

Das Material unseres Krankenhauses ist bei Gegenüberstellung der beiden auch früher gewählten Vergleichszeiten das folgende:

1890—1894 wurde, wie erwähnt, bei 351 Patienten oder 21,8 pCt. aller Aufnahmen der Luftröhrenschnitt notwendig;

von Oktober 1909 bis Ende September 1913 bei 507 Patienten oder 6,9 pCt.

Es zählten	1890—1894			1909—1913		
unter 1 Jahr	14,	Mortalität 92,8 pCt.		39,	Mortalität 84,6 pCt.	
1—5 Jahre	262,	„ 59,5 „	58,2 pCt.	304,	„ 53,9 „	55,4 pCt.
5—15 „	88,	„ 48,7 „		143,	„ 50,3 „	
über 15 Jahre	7,	„ 100,0 „		21,	„ 61,9 „	
	371	Mortalität 59,0 pCt.		507	Mortalität 55,6 pCt.	

Einen durchschlagenden Erfolg konnten wir demnach von unserer ausgiebigen Serumbehandlung nicht konstatieren, ich habe aber früher schon mein Bedenken formuliert, dieses Faktum als einen Beweis gegen ihre Wirksamkeit zu verwerten, ganz besonders auch deshalb, weil die zur Tracheotomie gelangenden Patienten überwiegend häufig erst an späteren Krankheitstagen, vom 2. an, dem Hospital zugewiesen wurden.

Trotz reichlicher Serumzufuhr wurden viele Patienten mit bereits bestehenden Zeichen von Mitbefallensein des Kehlkopfes nicht vor der späteren Tracheotomie bewahrt; dass ein anfänglich freier Larynx tagelang, nachdem die Serumtherapie eingeleitet war, von einer die Operation benötigenden Kehlkopfstenose befallen wurde, kam nur sehr selten, im ganzen in 8 Fällen, zur Beobachtung.

Als beachtenswerte Tatsache sei diesen Ausführungen und Vergleichen noch hinzugefügt, dass die Häufigkeit einer Kehlkopfbeteiligung an dem diphtherischen Prozess keineswegs einen Schluss auf die Schwere einer Epidemie auch nach unseren Beobachtungen gestattet. Johannessen hat von den skandinavischen Diphtherieepidemien Aehnliches berichtet.

In den letzten Vorserumjahren 1890—1894 kamen 21,8 pCt. aller Aufnahmen zur Tracheotomie, jetzt, 1909—1913, 6,9 pCt., hingegen in

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

den Jahren bester Diphtheriemortalität 1902—1906: 12,6 pCt. In diesen Jahren, um auch hier die Vergleichszahlen im Einzelnen zu nennen bzw. zu wiederholen, wurden bei uns tracheotomiert im Alter von

unter 1 Jahre . .	8,	davon starben	7	d. h. 87,5 pCt.	42,85 pCt.
1— 5 Jahren. . .	111,	„ „	44	„ „ 39,6 „	
5—15 „ . . .	55,	„ „	12	„ „ 21,8 „	36,2 pCt.
über 15 „ . . .	3,	„ „	2	„ „ 66,7 „	
insgesamt . . .	177,	davon starben	65	d. h. 36,7 pCt.	

Die Serumbehandlung erschien bereits einmal wie ein sicherer hoher Gewinn unserer Therapie, von dem man sich selbst die völlige Ueberwindung der Krankheit versprach. Erst weitere schwere Epidemien werden unser endgültiges Urteil über sie formieren können.

Als ich Ende 1912 im Hamburger ärztlichen Verein die in der Medizinischen Klinik[1]) veröffentlichten Ergebnisse unserer Diphtheriebehandlung an der Hand der Tabellen vortrug und die erwachten Zweifel an dem Umfang der Serumwirkung äusserte, die besonders bei Erwachsenen sich nicht darlegen liess und nicht entsprechend der Steigerung der Antitoxinzufuhr gehoben wurde, wurden mir von mehreren Seiten Bedenken entgegen getragen. Wenn Kissling[2]) unter Hinweis auf die seit Einführung des Serums von allen Seiten geforderte möglichst frühzeitige Anwendung meinte, dass es demnach nicht angehe, „den Wert der Serumbehandlung nach solchen Statistiken zu beurteilen, die alle mit Serum behandelten Fälle, also auch die, bei denen jenseits des 2. Krankheitstages das Serum eingespritzt worden ist, einbeziehen“, so ist mir der Vorteil dieser Betrachtungsweise nicht ersichtlich, wo meine Uebersicht gerade bestrebt war, wie die am 1. und am 2., so auch die an jedem weiteren Krankheitstag Gespritzten einzeln und dazu noch nach Lebensalter und ihrer Schwere gesondert klar herauszuheben. Welchem wissenschaftlichen Gesichtspunkt wäre gedient gewesen, wie gar wäre die grundlos gefürchtete „systematische Diskreditierung“ des Serums womöglich in ihr Gegenteil gekehrt worden, wenn ich die übrigen Tage fortgelassen hätte? Ihre Miterwähnung war unbedingt nötig, um das gesamte Material der möglichst scharfen Nachprüfung anderer objektiver Beobachter zu unterbreiten, um so mehr, als ich mir der Verantwortlichkeit meiner Mitteilungen voll bewusst war und keine Behandlung diskreditieren, sondern die herrschende nur mit aller Gewissenhaftigkeit unbeeinflusst von dem sich dabei herausstellenden Ergebnis nachprüfen wollte und selbst erklärte, dass meine Untersuchungen keineswegs abgeschlossen seien, dass ich persönlich das Serum weiter prüfen, weiter verwenden würde und mich noch nicht zu dem Schritte berechtigt fühlte, durch den Vergleich einiger Tausend mit und ohne Serum zu behandelnder Fälle

1) 1913. 1 und 2.
2) Deutsche med. Wochenschr. 1913. S. 246.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

aus dieser Epidemie die Frage zu entscheiden. Ueber die Tatsache, dass jetzt von 846 am 1. Tage Gespritzten 37 oder 4,4 pCt., von 2600 des 2. Tages 175 oder 6,7 pCt. starben, dass unter den 710 Kindern des 1. Krankheitstages die Mortalität mit 35 sogar 4,9 pCt., unter den 16 Säuglingen mit 3 Todesfällen 18,8 pCt. war, hilft uns nichts hinweg, es fragt sich nur, wie wir sie wissenschaftlich zu deuten haben. Dass das Serum an den ersten beiden Krankheitstagen am besten seine Wirkung entfalte, ist eine immer wiederholte Argumentation, dass es, wenn es überhaupt wirksam, auch später nicht ohne hohen Wert sein kann, wird doch keiner bestreiten können. Die in den ersten Krankheitstagen gebildeten Giftstoffe mögen ja so fest bereits verankert sein, dass bei späteren Injektionen die eingespritzten antitoxischen Substanzen sie nicht mehr zu neutralisieren vermögen, die vorschreitende Krankheit — und welche überhaupt einer aktiven Therapie bedürftige Diphtherie hätte im allgemeinen mit dem 2. Tage schon ihren Höhepunkt erreicht? — wird aber immer doch neue Toxine in den Kreislauf schwemmen, deren Bindung und Unschädlichmachung unser erstes Bestreben sein muss. Wenn für die steigende Zahl der schlechten, ungünstigen Verlaufsformen in den späteren Tagen — ich verweise auf die stetig sich hebende Mortalitätslinie im Diagramm — ein anderer Gesichtspunkt als die Serumzufuhr massgebend sein soll, können wir dann der letzteren den gleichartigen Ausschlag für die beiden ersten Tage bedingungslos zumessen? Ich vermag Brauer[1]) nicht beizupflichten, dass die Tatsache der unverhältnismässig besseren Prognose der an den beiden ersten Krankheitstagen Gespritzten unumstösslich den guten Nutzen des Serums erweise. Dass auch eine andere Deutung möglich wäre, habe ich in früheren Sätzen schon ausgeführt. Zudem sei auf Rumpels[2]) Erfahrungen verwiesen, der bei allen Infektionskrankheiten den Verlauf um so günstiger sah, je früher die Krankenhausbehandlung einsetzte. Im Uebrigen aber kann ich Brauers Wunsch nach einem verbesserten Serum nur zustimmen, ebenso wie ich seine Bedenken gegen zu weitgehende Schlüsse aus reinen Statistiken voll teile. Meine zahlenmässigen Aufrechnungen und Darlegungen, die nur mein eigenes klinisches Material umspannen, sind von den üblichen statistischen Zusammenstellungen, die eine Sammlung aus verschiedenen Quellen in der Regel bedeuten, an sich schon grundsätzlich zu sondern, sie sind, das muss ich immer wieder unterstreichen, keine Allgemein-, sondern eine Individualstatistik und belegen die sonst aus meinem Beobachtungsfelde generell mit „häufig", „meist", „nicht selten" und „selten" formulierten Daten gewissenhaft mit dem diese weiteren Begriffe genauer substantiierenden ziffernmässigen Wert. Dann aber darf zweierlei nicht vergessen werden. Die ganze Proklamierung

1) Deutsche med. Wochenschr. 1913. S. 246.
2) Ebenda. 1913. S. 247.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

des Serumerfolges, der Abfall der Krankenhausmortalität, der bessere Erfolg bei den tracheotomierten Fällen, der Niedergang der Letalitätskurve in Stadt und Land, der gute allgemeine und lokale Effekt der Serumeinspritzung, an je früherem Krankheitstage sie geschah — wurde sie nicht ausschliesslich durch die Statistik begründet, sind ihre Daten nicht noch heut in allen Lehrbüchern der Leitstern der Beweisführung, beugte sich nicht Virchow nach Baginskys Worten gerade vor der Wucht der zahlenmässigen serotherapeutischen Erfolge? Soll diese Hilfswissenschaft der Medizin, vorausgesetzt, dass sie richtig angewendet wurde, heute nicht mehr das gleiche Recht für sich beanspruchen und zur „mensonge en chiffre" herabsinken, wo ihre Daten nicht mehr so einschränkungslos sich zu Gunsten des Serums verwerten lassen? Soll statt all der Zahlen, in die vordem das klinische Material geordnet wurde, wo diese, nach gleichen Gesichtspunkten angelegt, zu anderen Schlussergebnissen kamen, nunmehr das subjektive Empfinden der Gespritzten, ein manchem kritischen Zweifel zugängiges, wenn auch an sich keineswegs unterschätztes Moment, als wichtigster Kronzeuge für das Serum gelten?

Und zweitens: Keiner, der Diphtheriekranke in grösserem Massstabe zu sehen Gelegenheit hatte, kann sich der Ueberzeugung verschliessen, dass bei dieser Krankheit nur zahlreiche, möglichst zahlreiche Erfahrungen, die dann richtig zu ordnen Pflicht des Klinikers ist, zur sicheren Entscheidung einer Behandlung, in erster Linie der Serumtherapie erforderlich sind und Einzelbeobachtungen, noch so trefflich verfolgt, nicht dazu genügen. Der mannigartige Gang der Krankheit mit plötzlichen raschen Verschlimmerungen, mit unerwartet einsetzendem Umschwüngen zum Besseren erschwert unser Urteil über das durch Heilverfahren Erreichte und Erreichbare sehr; in vielen Einzelfällen legten schnell sich vollziehende Auflichtungen des ganzen Krankheitsbildes im zeitlichen Anschluss an die Serumeinspritzung den Gedanken an einen ursächlichen Zusammenhang beider Vorgänge greifbar nahe, in anderen selbst ganz früh behandelten Einzelfällen blieb jegliche Beeinflussung aus oder eine Besserung vollzog sich unüberzeugend langsam. Es mag serologischen Studien vorbehalten sein, die Gründe hierfür durch gesicherte Tatsachen klarzulegen und in noch ferneren Tagen Wegweiser für unser therapeutisches Handeln daraufhin zu finden, vorderhand hat die praktische Krankenbeobachtung mit grossen beweisenden Zahlenreihen zu reden[1]).

1) Zusatz bei der Korrektur: In dem nach Fertigstellung dieser Arbeit erschienenen Aufsatz v. Stenitzers über Tetanus (Kraus-Brugsch, Spez. Path. u. Ther. inn. Krankh., Lieferung 9—12) finden sich folgende Sätze: „Ueber den kurativen Wert des Serums ist auch heute noch nicht das entscheidende Wort gefallen, wohl deshalb, weil aus der Praxis heraus die Beurteilung der therapeutischen Wirkung auf die allergrössten Schwierigkeiten stösst. Schon v. Behring hat den Einzelbeobachtungen jede Beweiskraft abgesprochen, da am Krankenbett nur Wahrscheinlichkeitsprognosen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In der „Medizinischen Klinik“ (1913, 1) ferner äusserte Beyer kritische Bedenken gegen meinen Versuch, auch aus einem Vergleich grosser zeitlich zusammenhängender Gruppen, in denen verschieden reichliche Serummengen zur Anwendung gezogen waren, Licht auf die Serumwirkung als Hilfe zu werfen. An sich war dieser etwas weiter greifende Ausblick nur ein Nebenergebnis des Bestrebens, es klarzulegen, ob unsere jetzt sehr viel grösseren Dosen anders und besser als die früheren kleineren wirkten. Und diese — klinische, tierexperimentell nicht lösbare — Feststellung war notwendig, um die Berechtigung der von vielen Seiten (Eckert, Ehrhardt, Meyer, Rolleston, Wickmann u. A.) befürworteten weiteren Erhöhung der Serumquanten zu prüfen.

Beyer erscheinen die dabei sich ergebenden Unterschiede in den Mengen der Immunitätseinheiten zu geringfügig. Meines Ermessens ist dieser Einwand nicht berechtigt. Ein Ansteigen der Durchschnittswerte von 3400 auf 4600 bedeutet eine Vermehrung der mittleren Dosen um 35,3 pCt. (Altersgruppe 2), der von 4000 auf 5700 (Gruppe 3) eine solche um 42,5 pCt., der von 4000 auf 6400 (Gruppe 4) eine solche von 60 pCt., wobei mit durchschnittlich mehr gegebenen 1200, 1700 und 2400 Einheiten doch im Mittel zum Teil bedeutend mehr zugeführt wurde, als im Anfang der Antitoxintherapie überhaupt zur Verwendung gelangte, wo man sich mit den Injektionen von 1000 und 1500 Einheiten begnügte und doch dann eklatante Erfolge zu erblicken meinte. Es ist also nicht zutreffend, von „ausserordentlich geringen Differenzen“ hier zu reden.

Auf die detaillierten, in den „Mitteilungen aus den Hamburgischen Staatskrankenanstalten“ erschienenen Angaben über diese Erhöhung der Serummengen, nicht nur in ihren allgemeinen durchschnittlichen, sondern den sehr viel wichtigeren Einzelwerten hatte ich in meiner damaligen

gestellt werden können, wieviel also bei einem Ausgang in Heilung der Serumwirkung zuzuschreiben sei, wäre nicht unanfechtbar zu beurteilen. v. Behring erhoffte, ein klares Bild aus dem Vergleich der Letalitätsstatistik vor und nach der Einführung der Serumtherapie zu gewinnen. Auch die Statistik muss mit einer gewissen Reserve aufgenommen werden. Die Sammelstatistik deshalb, weil sie infolge des sporadischen Vorkommens des Tetanus vielfach ungleiches Material verarbeiten musste, die Einzelstatistik aus Kliniken und Krankenhäusern hingegen, weil sie über ein, wenn auch wertvolleres, aber nur kleines Material verfügte.“ Klar und bündig sind hier die Richtlinien der Beurteilung von Serumheilwirkungen gezogen. Die rein ärztlichen objektiven Beobachtungen im Einzelfall, auf die Brauer so besonderen Nachdruck legt, werden auch hier, und wie mir scheinen will mit Recht, zurückgedrängt gegenüber der endgültigen zwingenden Beweiskraft grosser rein ärztlicher Untersuchungsreihen. Und diese liegen bei der Diphtherie vor. Was bei der Seltenheit des Wundstarrkrampfs uns versagt bleibt, das lieferte diese letzte Epidemie 1909—1913: ein ungewöhnlich umfangreiches und völlig einheitliches Material.

Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Publikation bereits hingewiesen; in 3 Veröffentlichungen sind die 3 Gruppen zu je 2000 serumgespritzten Fällen in diesen Einzelheiten aufgerechnet. Da ist es ersichtlich, wie beispielsweise in Gruppe 4 (Alter von 15 bis 25 Jahren, Erhöhung im Durchschnitt von 4000 auf 6400 Immunitätseinheiten) von 108 Fällen der ersten Serie 14 bis 1500, weitere 48 bis zu 3000, weitere 39 bis zu 6000 erhielten und der Rest von 7 Patienten bis zu 18000, in der zweiten 115 Fälle einschliessenden Serien jedoch nur 4 bis 1500, weitere 25 bis zu 3000, weitere 48 aber bis zu 6000 und 38 darüber hinaus!

Ferner wundert sich Beyer, dass ich bei der Gegenüberstellung der grossen Gruppen von je 2000 Seruminjizierten auch der Ungespritzten Erwähnung tat. Sie wurden ausschliesslich deshalb einbezogen, und durften darum nicht fehlen, um die Schwere der Phase der Epidemie, der sie entstammten und damit das Grundmaterial zu charakterisieren, bei dem eigentlichen Vergleich der Serumerfolge standen sich, wie ja auch die Tabellen bezeugen, natürlich nur die nach v. Behring Behandelten gegenüber[1]).

Auf unsere anderen therapeutischen Massnahmen einzugehen, kann ich mir um so eher ersparen, als wesentlich Neues dabei nicht gewonnen wurde. Nur 2 Punkte möchte ich berühren: In den Fällen diphtherischer Conjunctivitis schien uns die lokale häufige Seruminstillation nicht annähernd den gleichen Wert zu besitzen, wie die Anwendung von Desinfizientien, vor allem Protargollösungen. Und zweitens, es bewährte sich uns von allen Herztonicis beim akuten Versagen des Herzens am meisten der Alkohol, besser wie Digitalis, besser wie Adrenalin; mit ihm zusammen wurde Coffein sehr viel, am liebsten in subkutanen Einspritzungen, gegeben. Für mehr chronisch roborierende Zwecke war Strychnin unersetzlich.

Ueber die Verstorbenen ist bereits nach dem Todestage Mitteilung gemacht; ihre Zahlen nach den Tagen geordnet geben eine Kurve mit steilem Anstieg bis zum 5. Tage, dem 12,3 pCt. sämtlicher Toten zugehören, und langsamerem, leicht wellenförmigen Abfall, der sich über viele Wochen hinzieht.

Auf die bakteriologischen im Pathologischen Institut des Krankenhauses ausgeführten Untersuchungen des Herzblutes sei hier kurz eingegangen. Es fand sich:

---

1) Wenn Beyer schliesslich meint, dass meine Fälle „mangels anderslautender Angaben“ nur subkutan gespritzt seien, so kann ich demgegenüber meinen diesbezüglichen Satz zitieren: „4763 erhielten Serum; es wurde subkutan und bei Schwerkranken vielfach auch intravenös appliziert“, und darauf hinweisen, dass aus meiner Station eine sehr frühe Befürwortung der intravenösen Einbringung des Antidiphtherieserums aus Fettes Feder (Med. Klinik, 1909, Nr. 50) erschien.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bei den zur Autopsie Gekommenen, am	Steriles Blut	Diphtheriebazillen	Streptococc. pyog.	Staphylococc. pyog. aureus.	Diplococc. lanceol.	Kolibazillen	Streptococc. mucos.	Pyocyaneus	Paratyphus B-Bazillen	Proteus vulgaris	Diphtheriebazillen + Streptokokken	Streptococc. pyog. + Staphylococc. pyog. aureus	Streptococc. pyog. + Diplococc. lanceol.	Streptococc. pyog. + Kolibazillen	Staphylococc. pyog. aureus + Kolibazillen	Diplococc. lanceol. + Kolibazillen	Diplococc. lanceol. + Streptococc. mucos.	Diplococc. lanceol. + Friedländerbazillen	Streptococc. + Staphylococc. + Diplococc. lanceol.	Streptococc. + Staphylococc. + Kolibazillen	Streptococc. + Kolibazillen + Streptococc. mucos.	Streptococc. pyog. + nicht identifizierte Stäbchen	Insgesamt
1. Krankheitstag Verstorb.	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2
2. „ „	11	—	2	—	1	1	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16
3. „ „	17	1	17	5	1	—	—	—	—	—	3	2	1	—	1	—	—	—	1	—	—	—	49
4. „ „	29	5	21	1	3	1	—	—	—	—	—	6	3	1	—	—	—	—	1	—	—	—	71
5. „ „	37	5	30	2	3	—	1	1	—	1	2	11	2	1	—	1	—	1	—	1	—	—	99
6. „ „	29	1	24	—	3	1	—	—	—	—	2	1	2	—	—	—	—	—	—	1	—	—	64
7. „ „	20	2	24	1	1	1	—	—	—	—	1	1	1	1	—	1	1	—	—	—	—	—	55
8. „ „	24	—	17	—	2	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	45
9. „ „	16	—	16	2	2	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	37
10. „ „	16	2	16	2	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	40
11. „ „	13	1	17	—	2	1	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	36
12. „ „	14	—	18	1	4	—	1	—	—	—	—	—	1	1	1	—	—	—	—	—	—	—	41
13. „ „	3	—	9	1	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	15
14. „ „	7	—	5	1	—	1	—	—	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	16
Insgesamt . . .	237	17	217	16	26	6	2	1	1	2	9	24	11	5	2	2	1	1	2	2	1	1	586

So ergab sich also unter den Verstorbenen der ersten 2 Krankheitswochen ein steriles Blut in 237 Fällen oder 40,5 pCt.

Eine Leichenblutbakteriämie wurde festgestellt zu 59,5 pCt. und zwar mit einem einzelnen Bakterium in 49,1 pCt. (288 Fälle), mit zweien in 9,5 pCt. (56 Fälle) und mit dreien in 0,9 pCt. (5 Fälle).

Diphtheriebazillen wurden mit 26 Fällen nachgewiesen in 4,4 pCt. aller Fälle; sie waren in 2,9 pCt. allein, in 1,5 pCt. zusammen mit Streptokokken zugegen.

Streptococcus pyogenes wurde mit 272 Fällen isoliert in 46,4 pCt. aller Fälle, in 37 pCt. allein, in 9,4 pCt. mit anderen Mikroben.

Fraenkel-Talamon'sche Pneumokokken waren in 43 oder 7,3 pCt. aller Fälle vorhanden, in 4,4 pCt. allein.

Von 26 positiven Diphtheriebazillenbefunden fallen 23 oder 88,5 pCt. in die erste Krankheitswoche, von 272 positiven Streptokokkenbefunden fallen 165 oder 60,7 pCt. in diese Woche, von 43 mit Pneumokokken 62,8 pCt. Von den 237 Fällen mit sterilem Herzblut fallen 144 auf die 356 aus der ersten Woche stammenden Fälle, d. h. 40,4 pCt. aller Fälle und 93 auf die 230 der 3. Woche, d. h. ebenfalls 40,4 pCt.

Seit 1907 wurde unter 790 in den ersten 3 Wochen ihrer Krankheit Verstorbenen ein steriles Herzblut bei 309 nachgewiesen, in 481 wurden Mikroorganismen reingezüchtet und zwar:

Diphtheriebazillen	in	17 Fällen
Streptococcus pyogenes	„	323 „
Staphylococcus pyogenes aureus	„	20 „
Diplococcus lanceolatus	„	33 „

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bacterium coli	in	7	Fällen
Streptococcus mucosus	„	2	„
Proteus vulgaris	„	2	„
Bacillus pyocyaneus	„	1	„
Bacillus paratyphosus B	„	1	„
Diphtheriebazillen + Streptococcus pyogenes	„	10	„
Streptococcus pyogenes + Staphylococcus pyogenes aur.	„	25	„
Streptococcus pyogenes + Diplococcus lanceolatus	„	15	„
Streptococcus pyogenes + Bacterium coli	„	9	„
Streptococcus pyogenes + nicht identif. Stäbchen	„	1	„
Staphylococcus pyogenes aureus + Bacterium coli	„	2	„
Diplococcus lanceolatus + Bacterium coli	„	3	„
Diplococcus lanceolatus + Bac. Friedländer	„	1	„
Diplococcus lanceolatus + Streptococcus mucosus	„	1	„
Streptoc. pyog. + Staphyloc. pyog. aur. + Diploc. lanc.	„	4	„
Streptoc. pyog. + Staphyloc. pyog. aur. + Bact. coli	„	3	„
Streptoc. pyog. + Streptoc. mucosus + Bact. coli	„	1	„

Keimfrei war das Blut unter den 204 aus der 3. Krankheitswoche stammenden Toten bei 72 oder 15,3 pCt. Der späteste Tag, an dem Löfflersche Bazillen noch aus dem Herzblut isoliert wurden, war der 20. Krankheitstag; neben ihnen wurden bei diesem Kranken noch Streptokokken aus ihm gezüchtet.

Ich habe 1894[1]) aus der mir damals unterstehenden Diphtherieabteilung Untersuchungen über „Mischinfektionen bei Diphtherie“ veröffentlicht, bei denen der Nachweis der von dem Blutstrom verschleppten Bakterien durch Ausstriche des frischen Parenchymsaftes der Nieren und vereinzelt auch der Milz geführt wurde. Die Arbeiten Froschs und Escherichs über den Uebertritt von Diphtheriebazillen aus ihrem ersten Ansiedlungsort in das Blut waren bereits erschienen. Ich fand damals bei 2 unter 42 Fällen, die den ersten 3 Krankheitswochen zugehörten, Diphtheriebazillen, und diese Toten entstammten dem 6. und 7. Krankheitstage; in meiner jetzigen Reihe mit einer anderen Untersuchungsmethode sind es 27 unter 768 Beobachtungen. Streptokokken, wiederholt mit Staphylokokken vergesellschaftet, wurden in rund zwei Dritteln jener Fälle gewonnen, in den übrigen war das Blut steril.

Die Befunde unserer vitalen Blutentnahmen haben gelehrt, dass wir aus diesen postmortal erwiesenen Bakteriämien nicht ohne Weiteres auf eine septische Komplikation schliessen dürfen. Letztere kommen vereinzelt vor, sind aber als sehr selten zu erachten. Es handelt sich bei jenem Nachweis von Keimen im Herzblut zum grössten Teil um terminale oder agonale Invasionen in den Kreislauf und um postmortale Vermehrungen spärlicher bei Infektionen aller Art in die Blutbahn gelangender Keime, die unter den Bedingungen des Lebens rasch wieder eliminiert oder durch Einflüsse der lebenden Gefässwand unschädlich gemacht worden wären.

1) F. Reiche, Mischinfektionen bei Diphtherie. Zentralbl. f. inn. Med. 1895. Nr. 3.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wie weit die Toxine dieser neben den Löfflerschen Bazillen in den primären und sekundären Krankheitsherden wuchernden Mikroben für den Verlauf der Diphtherie im Einzelfall in Betracht kommen, darüber fehlt uns noch jegliches Mass der Abschätzung.

Die Frage nach solchen neben dem Gift der Diphtheriebazillen toxisch wirkenden sekundären bakteriellen Stoffwechselprodukten ist besonders auch in der Gruppe der Fälle mit hämorrhagischer Diathese bei Diphtherie berechtigt. Vereinzelte Haut- und Unterhautblutungen sieht man nicht selten an den Leichen diphtherieverstorbener Kinder und Petechien in den inneren Organen sind ein häufig in Sektionsprotokollen notiertes Vorkommnis. Hier möchte ich nur die Fälle betrachten, in denen bereits klinisch, intra vitam, die Anzeichen tieferer Blutzersetzung in Form von kutanen und subkutanen Hämorrhagien, verbunden mit Epistaxis und Blutungen aus dem Zahnfleisch und den membranoulzerösen diphtherischen Partien, in vielen Fällen auch aus dem Darm, vereinzelt auch mit dem Urin sich präsentierten.

Wir fanden diese hämorrhagische Diathese in den Altersgruppen von

0— 1 Jahre	unter	47	Verstorbenen	2 mal,	d. h. 4,3 pCt.
1— 5 Jahren	„	394	„	67 „	d. h. 16,9 „
5—15 „	„	361	„	104 „	d. h. 28,8 „
15—25 „	„	54	„	1 „	d. h.
25—50 „	„	27	„	1 „	d. h. } 2,4 „
über 50 „	„	3	„	0 „	d. h.

mithin eine ganz besondere Prädilektion in der Reihe der 5—15 Jährigen, hinter denen dann die 1—5 Jährigen in sehr viel geringerem Prozentsatz rangieren; relativ selten ist die Komplikation bei den Säuglingen, noch rarer unter Erwachsenen.

Etwas anders stellt sich die Frequenz dar, wenn wir sie auf die Zahl der Lebenden beziehen. Wir sehen sie bei den Kranken im Alter von

0— 1 Jahre	unter	122	bei	2 oder	1,6 pCt.
1— 5 Jahren	„	1904	„	68 „	3,6 „
5—15 „	„	3070	„	105 „	3,4 „
15—25 „	„	1552	„	1 „	
25—50 „	„	639	„	1 „	} 0,1 „
über 50 „	„	27	„	0 „	

Nur 2 von allen diesen Schweraffizierten genasen, ein 4jähriges Mädchen und ein 7jähriger Knabe. Der Krankenbericht über das erstere ist von Roedelius veröffentlicht, es ist einer der Fälle, in dem uns der Nachweis von Diphtheriebazillen aus dem lebenden Blute gelang; das war am 5. Krankheitstage, kurze Zeit vorher setzte die ausserordentlich schwer verlaufene hämorrhagische Diathese ein. Sie war nicht annähernd so umfangreich und grav in dem 2. Falle; bei ihm war das entnommene Blut steril gewesen. Die Blutungen zeigten sich hier zuerst am 6. Krankheitstage.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Noch ein weiterer Patient überwand das Stadium der multiplen Haut- und Schleimhautblutungen, erlag aber dann seiner Herzschwäche am 34. Krankheitstage, 27 Tage, nachdem die ersten Hämorrhagien bei ihm sichtbar geworden waren.

Das Verhältnis zwischen dem Tag der Krankheit, an dem diese gravste aller Diphtheriekomplikationen mit ihren ersten Anzeichen hervortrat, und dem Todestag, mithin die Lebensdauer mit ihr, wird in folgender Uebersicht wiedergegeben.

Als die hämorrhagische Diathese begann, standen von den Verstorbenen am

	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	14.	16.	
	Krankheitstage												
im ganzen	16	19	34	26	22	12	8	4	3	2	2	1	149
von diesen starben													
am 3. Krankheitstage	4	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	4
„ 4. „	6	5	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	11
„ 5. „	2	6	10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	18
„ 6. „	2	5	12	7	.	.	.	.	.	.	.	.	26
„ 7. „	—	—	6	7	7	.	.	.	.	.	.	.	20
„ 8. „	1	1	2	4	5	4	.	.	.	.	.	.	17
„ 9. „	—	—	2	1	2	2	2	.	.	.	.	.	9
„ 10. „	1	1	—	2	1	3	2	—	.	.	.	.	10
„ 11. „	—	—	1	3	1	—	3	1	1	.	.	.	10
„ 12. „	—	—	—	1	3	1	—	1	—	1	.	.	7
„ 13. „	—	—	—	—	—	1	—	1	1	—	—	.	3
„ 14. „	—	—	1	1	—	—	—	—	—	1	1	—	4
„ 15. „	—	1	—	—	—	—	—	1	1.	—	—	—	3
„ 16. „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1
„ 17. „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1
„ 18. „	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	2
„ 20. „	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1
„ 21. „	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1
„ 34. „	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	1

In der Gesamtsumme aller Fälle (177) war bei 2 der Krankheitsanfang nicht ermittelt, 24 weitere scheiden aus, weil hier bei der Aufnahme bereits Hämorrhagien entdeckt wurden, in obigen 149 entwickelten sie sich erst unter unseren Augen. Der früheste Tag ist der 3., der aber bereits mit 10,7 pCt. der Fälle vertreten ist, dann steigt die Häufigkeitsskala rasch über den 4. Tag — der 12,7 pCt. zeigt, zum Maximum am 5. Krankheitstage mit 22,8 pCt., um langsam dann wieder bis zum 16. Tage abzusinken; aus der 1. Krankheitswoche stammen 117 oder 78,5 pCt., aus der zweiten 32 oder 21,5 pCt.

Sehr viele dieser Kranken gingen an dem gleichen Tage zugrunde, an dem die Hämorrhagien bei ihnen bemerkt wurden: 42 oder 28,2 pCt.; ebenso viele starben 1 Tag darnach, 29 oder 19,5 pCt. 2 Tage darnach, in der 1. Woche der Krankheit waren bereits 137 von ihnen hingerafft, d. h. 92 pCt., in der 2. Krankheitswoche erlagen 11.

Bei 20 von diesen 177 Kranken war eine vitale Blutuntersuchung gemacht worden; nur einmal, in der vorerwähnten Beobachtung

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:25 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

bei einem 4jährigen Mädchen, war dabei mit Isolierung von Diphtheriebazillen ein positiver bakteriologischer Befund gewonnen worden. Auch bei der Diphtherie beruht die sich gelegentlich hinzugesellende hämorrhagische Diathese nicht auf einer septischen Komplikation, ebenso wenig wie sich dieses in einer anderen Untersuchungsreihe bei der kavernösen fieberhaften Lungenphthise in 11 Beobachtungen erweisen liess[1]).

Von den 175 Verstorbenen wurde bei 142 das Herzblut bakteriologisch geprüft, es war bei 60 steril, also in einem etwas höheren Prozentsatz — 42 gegenüber 40 pCt. — als in der Gesamtheit. In den übrigen Fällen fanden sich zumeist Streptokokken, bisweilen mit Staphylokokken, Pneumokokken und Kolibazillen vereint, 5mal aber Diphtheriebazillen, 3mal in Reinkultur. Ueberraschend häufig sahen wir bei den mit hämorrhagischer Diathese Verstorbenen schwere innere durch Löfflersche Bazillen bedingte Komplikationen der Diphtherie. Ich war in der Lage, von diesen im ganzen 45 Beobachtungen zusammenzustellen[2]): 31mal lag ein Befallensein der Magenschleimhaut von sekundären diphtherischen Prozessen vor, wobei 25 mal sie allein, 4mal gleichzeitig die des Oesophagus, 2mal die des Mastdarms ergriffen war, 12mal handelte es sich um gleichartige Oesophagusveränderungen, je 2mal um solche im Duodenum und Ileum, 4mal um analoge Alterationen der Mastdarmmukosa und bei einer Puerpera um missfarbene reichliche Löfflerbazillen beherbergende Pseudomembranen an der Portio uteri. 15 von diesen 45 Patienten hatten intra vitam die Symptome der hämorrhagischen Diathese geboten, d. i. gerade ein Drittel, während sie unter der Gesamtzahl der 886 nur bei 175 sich entwickelt hatten oder zu fast 20 pCt.

Von weiteren seltenen Komplikationen der Diphtherie seien 2 Fälle von Analdiphtherien bei 2 Schwestern im Alter von 3 und 5 Jahren erwähnt, welche beide umfangreiche luetische Kondylome am After hatten. Beide genasen — bei dem kleineren Kinde handelte es sich um eine leichte Verlaufsform der Rachendiphtherie —, bei beiden hatte der diphtherische Prozess die Kondylome stark zum Schwinden gebracht.

Bakteriologische Untersuchungen der Galle ergaben bei 36 unserer Verstorbenen stets ein negatives Resultat [Rall[3])].

Noch ein weiteres Moment fiel uns in dieser letzten Epidemie auf, das verhältnismässig häufige Wiederauftreten des diphtherischen Rachenprozesses in der Rekonvaleszenz nach Abheilung der primären Veränderungen. Eckert (Deutsche med. Wochenschr. 1912, 24. Sept.) hat als eine

---

1) F. Reiche, Die Infektion der Blutbahn bei fieberhafter kavernöser Lungenphthise. Med. Klinik. 1909. Nr. 52.

2) F. Reiche, Seltene Komplikationen der Diphtherie. Mitteil. a. d. Hamburg. Staatskrankenanst. XV. 2.

3) Rall, Bakteriologische Untersuchungen der Galle bei Diphtherieleichen. Ersch. in der Münch. med. Wochenschr.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

der wichtigeren Errungenschaften der Antitoxintherapie es besonders hervorgehoben, dass die Rezidive der Vorserumzeit kaum noch zur Kenntnis kommen. Sie waren in diesen letzten Jahren weit öfter zugegen, als wir es je zuvor vor und nach dem von Behring inaugurierten Wendepunkt unserer Diphtheriebehandlung erlebten. Ich verweise auf meine früher veröffentlichten Ausführungen[1]). Bis zur Fertigstellung der Arbeit über die „Reinfektionen bei Diptherie" hatte ich 166 gesehen, bis zum 1. Oktober 1913 traten noch 5 weitere hinzu, von denen einer, ein 3jähriger Knabe, nach einer leichten Ersterkrankung in dem sehr schweren Rezidiv verstarb. Zwei entstammen der 2., drei der 3. Krankheitswoche, so dass von allen diesen Rückfälle eintraten

bis zum	14.	Krankheitstage	47	oder 27,5	pCt.
„ „	21.	„	66	„ 38,6	„
„ „	28.	„	23	„ 13,4	„
„ „	35.	„	19	„ 11,1	„
„ „	42.	„	10	„ 5,9	„
„ „	49.	„	5	„ 2,9	„
„ „	56.	„	1	„ 0,6	„
			171		

Allemal handelte es sich in diesen Fällen nicht nur um Temperaturanstiege mit Halslymphdrüsenschwellungen und Schluckbeschwerden in der Rekonvaleszenz, sondern vor allem um ein Auftreten von Pseudomembranen auf den Tonsillen und gelegentlich darüber hinaus — einfache und follikuläre Formen wurden hier nicht einbezogen. Zwei Kranke machten zwei Rezidive durch, die 18 und 30 Tage nach dem Beginn des 1. Rückfalles einsetzten. Im Rückfall starben 6 Kinder im Alter von $1^1/_4$—5 Jahren und ein Erwachsener von 17; bei diesem und 3 der ersteren war der Exitus nur dem schweren Wiederauftreten der Krankheit zuzuschreiben, bei den übrigen mehr der von der ersten Attacke zurückgebliebenen Herzschwäche. Fünf weitere Rezidive — mit 1 Todesfall — ereigneten sich noch in der 11.—13. Krankheitswoche (zwischen 72. und 89. Tag); ich habe vorgezogen, sie lieber den zweitmaligen Erkrankungen als den Rückfällen zuzurechnen.

Es waren bei der ersten Diphtherie

a) leicht verlaufen . . . 86,	davon verliefen im Rezidiv als	I	57	Fälle
		II	13	„
		III	16	„
b) mittelschwer verlaufen 43,	„ „ „ „ „	I	30	„
		II	8	„
		III	5	„
c) schwer verlaufen . . . 42,	„ „ „ „ „	I	26	„
		II	7	„
		III	9	„

1) Reiche, Rezidive bei Diphtherie. Jahrb. d. Hamburg. Staatskrankenanst. Reinfektionen mit Diphtherie. Med. Klinik. 1913. Nr. 41.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die 3. Gruppe ist die wichtigste, denn sie erweist, dass ein Körper auch nach einer schweren Diphtherie aufs neue ihr erliegen kann, und dass diese neue Erkrankung dann noch in 16,7 pCt. der Fälle einen mittelschweren, in 20,7 pCt. einen schweren Dekursus nahm. Der Zeitraum, in dem an eine schwere 1. eine schwere 2. Attacke sich anschloss, schwankte zwischen 14 und 44 Tagen und betrug im Mittel 28 Tage, während die Zweiterkrankung (I., II. und III. Verlaufsschwere) ganz allgemein den schweren Formen in durchschnittlich 25 Tagen folgte. Wie gering an Dauer war der Schutz, den die erste verliehen hatte! Ueber die Häufigkeit der Rezidive ist folgendes zu sagen: In der Gesamtzahl der von uns zur Betrachtung gestellten 7314 Diphtheriepatienten wurden 159 registriert, das sind 2,2 pCt. Sie wurden beobachtet in der Altersklasse

unter 1 Jahr	unter	122	Patienten	1	mal	oder	zu	0,8	pCt.
von 1—5 Jahren	„	1904	„	31	„	„	„	1,6	„
„ 5—15 „	„	3070	„	58	„	„	„	1,9	„
„ 15—25 „	„	1552	„	54	„	„	„	3,5	„
„ 25—50 „	„	639	„	15	„	„	„	2,3	„
„ über 50 „	„	27	„	—					

Rechnet man die Toten ab, die meist mit noch vollentwickelter Rachenerkrankung starben, von denen (cf. Tabelle F) ja bis zum 7. Krankheitstage 48 pCt. erlegen waren, so erhalten wir bei den Kindern bis zum 15. Jahre

	unter	4297	Patienten	90	Rezidive	= 2,1 pCt.
bei Erwachsenen	„	2135	„	69	„	= 3,2 „
insgesamt	unter	6432	Patienten	159	Rezidive	= 2,5 pCt.

In der Gesamtheit aller unser 7314 Kranken waren verlaufen als

leicht (I)	2794,	davon	rezidivierten	82,	d. s. 2,9 pCt.
mittelschwer (II)	1862,	„	„	40,	d. s. 2,2 „
schwer (III)	2658,	„	„	37,	d. s. 1,4 „
(III) lebend (nach Abzug der Verstorbenen)	1776,	„	„	37,	d. s. 2,1 „

So ergibt sich, dass die Altersgruppe von 15—25 Jahren bei weitem am meisten und Erwachsene mehr wie Kinder zu Rezidiven neigen und dass diese ein wenig häufiger eintreten, je leichter die Ersterkrankung sich abspielte.

Reinfektionen wurden in diesen Jahren in grosser Zahl nach den anamnestischen Angaben notiert. Gerechnet wurden dazu alle Diphtherien, welche länger als 10 Wochen nach der voraufgegangenen Diphtherie sich einstellten. Es ist dieses eine rein praktisch gewählte Grenze, ob einzelne dieser Kranken dauernd Bazillenträger waren, und die 2. Erkrankung demnach eine durch die eigenen im Organismus noch zurückgehaltenen Bakterien bedingte Fortsetzung des früheren Leidens und nicht eine Neuinfektion von aussen war, lässt sich weder bejahend noch ablehnend beantworten. Nach unseren früheren bis Ende Juni 1913 reichenden Auf-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

stellungen betrug die Frequenz dieser angeblichen Zweiterkrankungen 5,8 pCt., sie war in der Altersklasse von 1—5 Jahren 1,3 pCt., um in der von 25—50 Jahren sich bis auf 15,8 pCt. progressiv zu heben.

Die Zweifel, denen anamnestische Daten unterworfen sind, brauche ich nicht aufs neue zu ventilieren. Für zuverlässige Schlussfolgerungen eignen sich nur die Beobachtungen, bei denen in beiden Attacken der Nachweis der Löfflerbazillen geführt wurde; höchstens darf man ihnen noch die Fälle zurechnen, welche neben ihrer Angabe einer früheren schweren Diphtherie in Form der Tracheotomienarbe einen Beweis für die Echtheit dieser Angabe mitbrachten. 39 meiner Fälle gehören der ersteren Gruppe, 9 bis Ende September 1913 beobachtete der 2. an.

Die zeitliche Beziehung der 2. zur 1. Diphtherie versinnlicht folgende Uebersicht: die erste Erkrankung lag

zwischen 10 Wochen und 6 Monaten zurück			bei	7 Patienten
über 6 bis zu	12	„	„	8 „
„ 1 Jahr bis zu	2 Jahren	„	„	11 „
„ 2 Jahre „ „	6	„	„	14 „
mehr als 6 Jahre		„	„	8 „
				48

Und die Beziehung der Schwere der zweiten zu der ersten Erkrankung ergibt sich aus nachstehenden Zahlen: Die erste Diphtherie verlief als

leicht (I) . . .	in 17	Fällen,	die	spätere	gestaltete	sich	aber	als	I	in	8	Fällen
									II	„	5	„
									III	„	4	„
mittelschwer (II)	„ 13	„	„	„	„	„	„	„	I	„	6	„
									II	„	2	„
									III	„	5	„
schwer (III) . .	„ 18	„	„	„	„	„	„	„	I	„	11	„
									II	„	2	„
									III	„	5	„

Beide Tabellen zeigen, dass eine Fortdauer aktiv immunisierender Kräfte von der ersten Diphtherie weder in Form eines zeitlichen Schutzes gegen neues Erkranken noch in Form einer verbesserten Abwehrfähigkeit gegen die erneut in den Körper einbrechende Infektion sich mit der zu fordernden Sicherheit herauslesen und sich ein fester Vergleich zur Variola, zu der durch sie erreichten, durch Impfungen mit ihrem abgeschwächten Virus erzielbaren Immunität und den gelegentlichen stark gemilderten, in der Form der Variolois sich äussernden Wiedererkrankungen nicht konstruieren lässt.

Ein Unterschied zwischen den als Rezidiven klassifizierten erneuten Diphtherien und diesen Reinfektionen tritt dabei kaum, oder nur in einem bei so kleinen Zahlen nicht verwertbarem Umfange hervor. Von den Schweraffizierten waren dort auch bei der 2. Diphtherie 20,7, hier 27,8 pCt. wieder schwer erkrankt gewesen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Reinfektionen beanspruchen noch durch die bei ihnen nötig werdenden Reinjektionen von Heilserum unser Interesse. Die Gefahr des schweren anaphylaktischen Shocks, den wir bei 2 erwachsenen jungen Mädchen und einem 11jährigen Knaben in Form eines Herzkollapses und von Atemstörungen in bedrohlichster Weise im Laufe der letzten 5 Jahre beobachteten, mahnt zur grössten Vorsicht mit ihnen, wenn auch die Häufigkeit dieser graven Komplikation nur recht niedrig anzuschlagen ist. Unter 196 Fällen von Reinfektion, bei denen Diphtherieserum mit Sicherheit im Verlauf der ersten Erkrankung gegeben worden war, erhielten 82 auch bei der 2. von mir Serum; vielfach hörten wir erst nachträglich von den besuchenden Eltern über die frühere Erkrankung und ihre Serumbehandlung. Gegeben wurden:

bis zu 3000	Einheiten	bei	51,	Exanthem	trat	auf	bei	20 = 39,2	pCt.
von 3000—6000	„	„	24,	„	„	„	„	11 = 45,8	„
„ 6000—12000	„	„	7,	„	„	„	„	3 = 42,9	„
			82,	Exanthem	trat	auf	bei	34 = 42,5	pCt.

In 27 Fällen war mit der Absicht, eine Antianaphylaxie zu erzeugen, anfänglich eine Serummenge von nur 500 I.-E. und dann 6 Stunden später die volle Dosis von 8mal 1500, 11mal 3000, 2mal 4500 und 6mal 5500 und 6000 eingespritzt worden: in diesen Fällen trat bei 12 ein Exanthem zutage, d. s. 44,4 pCt. gegenüber 44,8 pCt. von den nicht so nach Besredkas Vorschlag Vorbehandelten. Dieses Ergebnis spricht nicht zugunsten der Möglichkeit, auf diesem Wege bei dazu Disponierten die Ueberempfindlichkeit auszuschalten.

Die erstmalige Seruminjektion lag in jenen 80 Fällen zurück:

1 Jahr	in	15	Fällen,	ein	Exanthem	erschien	in	6 = 40,0	pCt.
2 und 3 Jahre	„	26	„	„	„	„	„	12 = 46,2	„
4—6	„	17	„	„	„	„	„	9 = 52,9	„
7—10	„	10	„	„	„	„	„	4 = 40,0	„
über 10	„	12	„	„	„	„	„	3 = 25,0	„

Die lange Dauer der Neigung zu allergischen Reaktionen wird durch diese Ziffern aufs neue exemplifiziert.

Im grossen und ganzen waren die von uns beobachteten Serumexantheme eine, besonders im Vergleich zu Umbers Angaben grosse Seltenheit. Ich habe die eingehenden diesbezüglichen Angaben von meiner Station gesondert besprochen[1]). Wir sahen sie unter allen 6250 von uns mit Antitoxin behandelten Fällen 426mal oder zu 6,8 pCt.

Unter	107	Fällen	der	Altersgruppe	unter 1 Jahr		1mal	= 0,9	pCt.
„	1789	„	„	„	1—5	Jahren	103 „	= 5,8	„
„	2740	„	„	„	5—15	„	171 „	= 6,2	„
„	1112	„	„	„	15—25	„	109 „	= 9,8	„
„	481	„	„	„	25—50	„	42 „	= 8,8	„
„	21	„	„	„	über 50	„	—		

1) F. Reiche, Serumexantheme. Mitteil. aus d. Hamburger Staatskrankenanst. 1914. Bd. 15. H. 7.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es ergab sich eine deutliche Abhängigkeit der Häufigkeit der Exantheme von der Höhe der verwendeten Immunitätseinheiten. So war ihre Zahl unter den

1933	leicht verlaufenen	Fällen	mit	im	Mittel	1750	I.-E.	85	oder 4,4 pCt.
1765	mittelschweren	„	„	„	„	2760	„	126	„ 7,1 „
2552	schweren	„	„	„	„	5020	„	215	„ 8,4 „

Und unter den letzten 4250 Serumgespritzten war es von

1412	Fällen,	die	1500	Einheiten	erhielten,	42	mal	oder	zu 3,0	pCt. zugegen
1175	„	„	3000	„	„	79	mal	„	„ 6,7	„ „
390	„	„	4500	„	„	35	mal	„	„ 9,0	„ „
649	„	„	6000	„	„	68	mal	„	„ 10,5	„ „

Aus dieser Reihe können wir auch über den zeitlichen Eintritt der reaktiven Hauteruptionen Genaueres aussagen. Nach 2 Tagen, d. h. nach zweimal 24 Stunden nach der Injektion traten sie bereits in 1,9 pCt. dieser Fälle auf, die Hauptmenge lag aber mit 79,6 pCt. zwischen 6. und 12. Tag, noch enger mit 46,8 pCt. zwischen 8. und 10. Tag, der Höchstbefallene war der 9. mit 17,8 pCt. der Exantheme. Nach dem 17. Tage wurden sie nicht mehr beobachtet.

Die Serummengen waren ohne Einfluss auf früheres oder späteres Erscheinen der Serumkrankheit.

Der Charakter der Hautveränderungen liess bei manchen Uebergängen im Einzelnen verschiedene Typen erkennen; bei weitem am häufigsten waren stark juckende, oft von einer Konjunktivitis begleitete urtikarielle Eruptionen, bei denen die Quaddeln alle Verschiedenheiten von unmerklichen an das Erythema multiforme erinnernden Erhabenheiten bis zu breiten derbelastischen, bald hellroten, bald weissen Prominenzen boten, vereinzelt die Form der Quinckeschen Riesenquaddel annahmen, zweimal als Urticaria vesiculosa sich darstellten, dann folgten nach ihrer Häufigkeit scharlachartige Erytheme, dann morbilläre und rubeoliforme. Oedem, zumal des Gesichts, ging häufig damit einher. Nach 2—3 Tagen waren die Ausbrüche gewöhnlich restlos geschwunden, Desquamation geringen Grades war eine nur seltene Folge. Oft ging eine lokale umschriebene urtikarielle Hautveränderung am Ort der Seruminjektionsstelle dem universellen Exanthem um 24 Stunden voraus.

Fiebersteigerungen meist mässigen Grades, selten 39° überschreitend oder 40° erreichend, Gliederschmerzen, Gelenkschwellungen, Herzirregularität und Albuminurie waren des Oefteren als Zeichen einer allgemeinen Reaktion neben der kutanen Alteration zugegen.

Bei Patienten, die früher schon einmal Antitoxin erhalten hatten, kam es in vereinzelten Fällen zu einem zweimaligen Exanthem.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Insgesamt sind rund 7 pCt. unserer Exantheme mit Sicherheit mit früheren Seruminjektionen in Verbindung zu bringen, 25 unter den letzten 320.

Benutzt wurde ausschliesslich das Ruete-Enochsche Präparat.

Der Höhe der bei ihnen zu Hilfe gezogenen Serumdosen entsprechend, sahen wir Exantheme relativ selten bei unseren präventiv Geimpften bei denen gewöhnlich 1500, sehr viel seltener 3000, 4000 und 6000 Einheiten injiziert wurden, die letzteren gewöhnlich da, wo klinisch eine schwere Diphtherie vermutet worden war, die sich bakteriologisch dann als eine andere diphtheroide Affektion, zumeist mit kurz danach erfolgendem Exanthem als Skarlatina erwies. Die Zahl dieser prophylaktischen Injektionen überschreitet 760, die Frequenz der Exantheme unter ihnen beträgt kaum 4 pCt., doch vermag ich sie nicht zahlenmässig exakt anzugeben, da viele von diesen Kranken, wenn es sich um einfache Anginen handelte, bereits nach 5—7 Tagen wieder zur Entlassung kamen, andere auf andere Abteilungen verlegt wurden.

Ueber den Wert der Präventivbehandlung mit v. Behringschem Serum sind unsere früheren zustimmenden Beobachtungen[1]) mit Erlangung ausgedehnter Erfahrungen stark modifiziert worden. Zwei Dutzend von Erkrankungen an echter, gewöhnlich leichter, hin und wieder aber auch schwerer Diphtherie, die sich im Laufe dieser 5 Jahre trotz der vorbeugenden Antitoxininjektion bei unseren Patienten und mehr bei dem der Infektion andauernder ausgesetzten Pflegepersonal ereigneten, gar häufig bereits wenige Wochen nach ihr auftraten, mussten den früheren Glauben erschüttern. Ein 3jähriges Mädchen und eine erwachsene Frau akquirierten auf der Station schon am 11. bzw. 14. Tage nach der Injektion von 4000 bzw. 6000 Immunitätseinheiten beide eine schwer verlaufende Diphtherie. Der 11. Tag war überhaupt der früheste Termin dieses Eintritts, in der grössten Mehrzahl der Fälle erfolgte er um den 14. Tag herum nach jener prophylaktischen Massnahme.

Die Entlassung unserer Patienten geschah nach feststehendem Gebrauch unsererseits immer nur dann, wenn der Rachenschleim bei zweimaliger kultureller Untersuchung löfflerbazillenfrei gewesen war. Sehr oft erfolgte sie aber auf Wunsch der Kranken selbst oder der Eltern frühzeitiger. So haben wir über die Persistenz der Diphtheriebazillen im Rachen der von der Krankheit Genesenen nicht annähernd der Zahl der von uns Behandelten entsprechende Daten. Seit der Zeit von Mitte 1907 bis 1. Oktober 1913 wurden 8387 Kranke mit echter Löfflerbazillen-Diphtherie auf meiner Station aufgenommen und entlassen, von denen, wie wir berichteten, 1063 starben. Von diesen 7324 geheilt Entlassenen sind nur 4920, bei denen der Krankheits-

1) F. Reiche, Ein Beitrag zur Serumbehandlung der Diphtherie. Med. Klinik. 1909. Nr. 49.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

anfang feststand und obige Untersuchung durchgeführt werden konnte, verwertbar.

Von ihnen waren bazillenfrei:

	am	Schluss	der	2.	Krankheitswoche	445	oder	9,0 pCt.
bis	zum	„	„	3.	„	661	„	13,4 „
„	„	„	„	4.	„	1420	„	28,9 „
„	„	„	„	5.	„	3812	„	77,4 „
„	„	„	„	6.	„	4343	„	88,3 „
„	„	„	„	8.	„	4793	„	97,4 „
„	„	„	„	10.	„	4912	„	99,8 „

Die längste von uns konstatierte Dauer betrug bei einem 2jährigen Waisenhauszögling 202 Tage. Virulenzprüfungen der so isolierten Keime wurden nicht vorgenommen.

Während dieser Fortdauer des Bazillenbefundes kamen bei unseren Rekonvaleszenten nicht selten Anginen einfacher und follikulärer Art, Bronchitiden und echte lobäre Pneumonien interkurrent zur Beobachtung, ohne dass deren Ablauf irgendwie durch die Anwesenheit jener Mikroben alteriert worden wäre.

Dass aber diese Diphtheriebazillen auch nach monatelanger Persistenz noch volle Infektionstüchtigkeit besassen, bewiesen uns sehr zahlreiche return cases unter den Geschwistern, Eltern und Hausgenossen von mit noch bazillenhaltigem Rachen und leider auch des Oefteren als nach unseren Feststellungen „bazillenfrei“ Entlassenen.

Bei dieser wie in allen sonst in diesem Bericht angeschnittenen Fragen muss ich es mir versagen, auf die vorliegende reiche Literatur jedes einzelnen dieser Punkte einzugehen. Es müsste den Rahmen meiner Arbeit sprengen. Mir kam es darauf an, unsere im Laufe einer schweren Epidemie gesammelten Erfahrungen geschlossen mitzuteilen. Ihre grosse Fülle erforderte in vielen Punkten zahlenmässige Aufrechnungen, eine numerische Gliederung der klinischen Beobachtungen, die mit den landläufigen Statistiken nur den äusseren Aufbau gemeinsam hat.

Dass diese eingehende, Fehlerquellen nach aller Möglichkeit ausschliessende Wiedergabe unserer Beobachtungen möglich war, danke ich der wertvollen Mitarbeit meiner Assistenten DDr. Görner, Königer, Leede, Meinshausen, Querner, Rall und Rödelius.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

XIII.

Aus dem physiologischen Institut der Universität zu Kristiania
(Prof. Dr. S. Torup).

Ueber Reaktionsbestimmungen des Harns.

Von

H. F. Höst.

Um die Reaktion des Harns (die Azidität oder Basizität) zu bestimmen, hat man sich in den Kliniken bis jetzt des Titrierens mit $n/_{10}$ Natronlauge oder $n/_{10}$ Säure bedient, unter Zuhilfenahme irgendeines Indikators und zwar insbesondere von Phenolphthalein.

Das Titrieren gibt jedoch bekanntlich niemals die wahre Reaktion des Harns an, und wenn sich auch — worauf L. v. Rohrer[1]) zuerst die Aufmerksamkeit gelenkt hat — ein annähernder Parallelismus zwischen der „Titrierazidität“ und der „Ionenazidität“ findet, kann dies nur auf gesunde Personen und nur für den Fall gleichartiger Ernährung in Anwendung gebracht werden. Aber selbst unter diesen Umständen ist ein derartiger Parallelismus nicht immer vorhanden, und in pathologischen Fällen werden erhebliche Verschiebungen zwischen der „Titrier-“ und der „Ionenazidität“ eintreten können.

Wenn man bedenkt, welche vitale Bedeutung es für den Organismus hat, die Reaktion der Blut- und Gewebsflüssigkeiten innerhalb ganz enger Grenzen zu halten, und ferner, dass die Nieren, praktisch genommen, das einzige Organ sind, vermittelst dessen sich der Organismus seiner überschüssigen Hydroxyl- und Wasserstoffionen entäussern kann, dann wird es begreiflich, dass es unter physiologischen, wie auch insbesondere unter pathologischen Verhältnissen von grösster Bedeutung ist, die wirkliche Reaktion des Harns zu bestimmen.

Die älteren Verfahren, die darauf beruhen, dass die Schnelligkeit der von $(\overset{+}{H})$ katalysierten chemischen Prozesse proportional ist zur Wasserstoffionenkonzentration, werden stets nur beschränkte Verwendung finden und für die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration des Harns nicht geeignet sein: Auch das in seinen Grundzügen von W. Nernst[2]) angegebene elektrometrische Verfahren ist wegen seiner grossen Umständlichkeit für klinischen Gebrauch nicht sehr angebracht; erübrigt ist dann

1) Pflügers Archiv. Bd. 86. S. 586.
2) Zeitschr. f. physik. Chemie. 1889. Bd. 4. S. 129.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

noch die kolorimetrische Probe, die, zuerst von Friedenthal und Salm[1]) ausgearbeitet, später von S. P. L. Sörensen[1]) zum Gegenstand genauer Untersuchung und Bearbeitung gemacht wurde. Dies Verfahren ist viel einfacher als die zuerst erwähnten, hat aber bei klinischen Untersuchungen bisher nur geringe Anwendung gefunden. Für Reaktionsbestimmungen des Harns erweist es sich als sehr geeignet, und kommt die Untersuchung mehrerer Harne in Frage, fällt es reichlich so bequem wie das Titrieren; kommt hierzu noch, dass es umgekehrt zu diesem die wirkliche ($\overset{+}{H}$)-Konzentration angibt, sollte es bei Reaktionsbestimmungen des Harns an Stelle des Titrierverfahrens treten.

Das Prinzip dieser Probe besteht in dem Vergleich des Farbentons, den ein hierzu passender Indikator in den Lösungen bekannter Wasserstoffionenkonzentrationen hervorruft, mit der Farbe, die derselbe Indikator der Flüssigkeit, deren Reaktion bestimmt werden soll, verleiht.

Für derartige Standardflüssigkeiten können eine Reihe verschiedener Salzlösungen dienen, deren Reaktion teils berechnet, teils vermittelst des elektrometrischen Verfahrens bestimmt ist, und als Farbstoff gebraucht man irgendeinen Indikator, dessen Farbenumschlag gerade bei der Reaktion stattfindet, die von der zu untersuchenden Flüssigkeit dargestellt wird, dessen Farbenton bei dieser Reaktion leicht erkennbar und auffällig ist.

Das kolorimetrische Verfahren ist bei Reaktionsbestimmungen des Harns schon von Lawrence L. Henderson[2])[3]) und von W. W. Palmers[3]) benutzt worden, die vermittelst dieses Verfahrens bei gesunden Personen wie auch bei zahlreichen Patienten eine Reihe Bestimmungen der Wasserstoffionenkonzentration im Harn ausgeführt haben.

Da die kolorimetrische Probe in den Kliniken noch nicht recht in Aufnahme gekommen ist, sei hier in aller Kürze eine Verfahrungsweise wiedergegeben, wie sie sich bei einer Reihe von mir ausgeführter Reaktionsbestimmungen des Harns als zweckmässig erwiesen hat.

Reagentien: Sörensens Phosphat- und Boratmischungen und Michaelis' Chlorammonium-Ammoniakmischungen. Bismarckbraun zum Färben der Vergleichsflüssigkeiten sowie als Indikatoren: Neutralrot, Methylrot und Phenolphthalein.

1. Eine $^1/_{15}$ Mol.-Lösung von primärem Kaliumphosphat, die 9,078 g KH_2PO_4 im Liter enthält (benannt: Primäres Phosphat).
2. Eine $^1/_{15}$ Mol.-Lösung von sekundärem Natriumphosphat, die 11,876 g $Na_2HPO_4 + 12\ H_2O$ im Liter enthält (benannt: Sekundäres Phosphat).

1) Vgl. Ergebn. d. Physiol. 1912. I—II. S. 393.
2) Biochem. Zeitschr. Bd. 24. S. 40.
3) Journ. of biolog. Chem. XIII, p. 393, und XIV, p. 81.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

3. Eine alkalische Borsäurelösung, hergestellt durch die Lösung von 0,29 Mol.-Borsäure (12,404 g) in 100 ccm n-Natronlösung und dessen Verdünnung zu einem Liter (benannt: Borat).
4. $n/_{10}$-Salzsäure, benannt HCl.
5. n-Chlorammoniumlösung.
6. n-Ammoniaklösung.

Indikatoren:

1. Gesättigte Lösung von Methylrot in 50 proz. Alkohol.
2. 0,1 pM. Neutralrot in 50 proz. Alkohol gelöst.
3. 1 pCt. Phenolphthalein in 96 proz. Alkohol.

Schliesslich ist es notwendig, der Vergleichsflüssigkeit die Farbe des Harns zu verleihen; es kam hier eine wässerige Lösung von Bismarckbraun zur Anwendung.

Zur Ausführung des Farbenvergleichs ist es am besten, 18—20 gleich weite Reagenzgläser zu benutzen und ein, oder besser zwei Reagenzgestelle, die nur einer Reihe von etwa 10 Reagenzgläsern Platz bieten. Die Gestelle sollten am liebsten — so wie von Sörensen angegeben — schräg stehen, so dass die Gläser mit der Vertikalen einen Winkel von 30—40° bilden, wodurch ihr Inhalt leicht und bequem gegen eine weisse Unterlage (Papier oder dergl.) beobachtet werden kann.

Aus den Phosphat-, Borat- und Chlorammonium-Ammoniaklösungen stellt man folgende Mischungen her, deren Wasserstoffionenexponent (P_H) beigefügt steht.

Phosphatmischungen.

1	ccm	sek.	Phospat	+	99	ccm	prim.	Phosphat	.	.	.	4,94	P_H
2,5	„	„	„	+	97,5	„	„	„	.	.	.	5,28	„
5	„	„	„	+	95	„	„	„	.	.	.	5,58	„
10	„	„	„	+	90	„	„	„	.	.	.	5,90	„
20	„	„	„	+	80	„	„	„	.	.	.	6,23	„
30	„	„	„	+	70	„	„	„	.	.	.	6,46	„
40	„	„	„	+	60	„	„	„	.	.	.	6,64	„
50	„	„	„	+	50	„	„	„	.	.	.	6,81	„
60	„	„	„	+	40	„	„	„	.	.	.	6,97	„
70	„	„	„	+	30	„	„	„	.	.	.	7,16	„
80	„	„	„	+	20	„	„	„	.	.	.	7,38	„
90	„	„	„	+	10	„	„	„	.	.	.	7,73	„
95	„	„	„	+	5	„	„	„	.	.	.	8,04	„

Boratmischungen.

60	ccm	Borat	+	40	ccm	HCl	.	.	.	.	.	.	.	.	.	8,28	P_H
65	„	„	+	35	„	„	.	.	.	.	.	.	.	.	.	8,50	„
70	„	„	+	30	„	„	.	.	.	.	.	.	.	.	.	8,67	„
75	„	„	+	25	„	„	.	.	.	.	.	.	.	.	.	8,79	„

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Chlorammonium-Ammoniakmischungen.

$\frac{AmCl}{NH_3} = 16/1$ . . . . . 8,29 P_H
„ = 8/1 . . . . . 8,59 „
„ = 4/1 . . . . . 8,89 „

Alle diese Flüssigkeiten müssen in Flaschen von gutem Glas aufbewahrt werden.

Ausführung: Man bringe 9 bis 10 Reagenzgläser in je einem der Gestelle an und giesse in jedes Reagenzglas 10 ccm einer der hergestellten Mischungen, so dass eine fortlaufende Reihe von Lösungen mit steigenden Wasserstoffionenexponenten von 4,94 Phosphat bis 8,79 Borat entsteht. Die Flüssigkeiten müssen die Temperatur von 18° haben, da der Exponent bei dieser Temperatur bestimmt ist und die Reaktion sich infolge der Hydrolyse mit der Temperatur verändert.

Jeder der Vergleichsflüssigkeiten in den Reagenzgläsern wird so viel der Bismarckbraunlösung zugesetzt, dass die Flüssigkeiten dieselbe Farbe wie ein mittelstark gefärbter Harn annehmen (Vogel III—IV).

Besonders helle und besonders dunkle Harne sowie ammoniakalische Harne müssen allein für sich untersucht werden (vgl. weiter unten).

Darauf füge man die Indikatoren hinzu. Zu den Phosphatmischungen mit dem Exponenten von 4,94 einschl. bis 6,23 einschl. kommt $^1/_2$ ccm Methylrotlösung, zu Phosphat von 6,43 bis Borat 8,28 einschl. 1 ccm Neutralrotlösung und zu Lösungen mit noch höheren Exponenten 3 Tropfen Phenolphthaleinlösung.

Man untersuche den Harn am liebsten sofort nach der Entleerung, weil derselbe seine Reaktion verändert, wenn er stehen bleibt und die Kohlensäure entweicht. Kann er nicht sofort zur Untersuchung kommen, fülle man ihn in Flaschen, die ganz vollgegossen und dann verkorkt werden müssen.

Der Harn, dessen $(\overset{+}{H})$ Konzentration bestimmt werden soll, ist bis auf 37° zu erwärmen und, wenn erforderlich, zu filtrieren, worauf in 2 Reagenzgläser 10 ccm Harn getan wird. Die Temperatur wird wiederum bis auf 37° gebracht, die Reaktion mit Lackmuspapier untersucht, worauf man zu dem einen Reagenzglas 1 ccm Neutralrotlösung fügt und zum andern, falls das Lackmuspapier saure Reaktion zeigte, 0,5 ccm Methylrotlösung, dagegen 3 Tropfen Phenolphthaleinlösung, sofern die Reaktion alkalisch war.

Hierauf vergleiche man die Farbe des Harnes mit derjenigen der Standardflüssigkeiten, da unschwer zu erkennen ist, welcher Farbenumschlag der beiden zugefügten Indikatoren am besten auf den Harn passt. Hat der Harn z. B. dieselbe Farbe wie Phosphat 6,23, so ist dies der gesuchte Wasserstoffionenexponent.

Entspricht die Farbe des Harns keiner der Farben, die die Standardflüssigkeiten zeigen, ist sie z. B. dunkler als $P_H = 5{,}90$, doch heller als $P_H = 5{,}58$, kann man ungefähr beurteilen, wo der Exponent liegen muss

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

oder auch eine Standardflüssigkeit mit dem zwischenliegenden Exponenten einschieben, indem man 5 ccm der beiden Mischungen, deren Exponent demjenigen des Harns am nächsten kommt, zusammenbringt.

Bei sehr hellen oder sehr dunklen Harnen muss man den Standardflüssigkeiten durch Hinzufügen von weniger bzw. mehr der Bismarckbraunlösung ungefähr die Farbe verleihen, die der Harn hat. Doch zeigt es sich in den allermeisten Fällen, dass es hinreichend ist, den Standardflüssigkeiten die Färbung eines mitteldunklen Harns zu geben, da Bismarckbraun zusammen mit den oben erwähnten Indikatoren Farben ergibt, die leicht vergleichbar sind mit der durch den Zusatz des Indikators zum Harn entstehenden Farbe. Man kann mithin die Reaktion einer ganzen Reihe von Harnen untersuchen, ohne die Standardflüssigkeiten verändern oder erneuern zu brauchen.

Will man die Reaktion stark ammoniakalischer Harne bestimmen, nehme man als Vergleichsflüssigkeiten statt Borat 8,28—8,79 lieber die Chlorammonium-Ammoniakmischungen 8,29—8,81, da sich diese in solchen Fällen besser hierzu eignen als die Boratmischungen.

Henderson und Palmer, die übrigens teilweise andere Vergleichsflüssigkeiten und andere Indikatoren benutzt haben, verdünnen jeden der Harne, der P_H zwischen etwa 5,3 und 7,6 zeigt, mit Wasser, um die Farbe des Harns fortzueleminieren und dadurch das Färben der Standardflüssigkeiten zu vermeiden. Sowohl der Harn wie die Standardflüssigkeiten werden mit Wasser von 10 ccm bis hinauf zu 250 ccm verdünnt, ehe die Indikatoren (Paranitrophenol und Neutralrot) hinzugetan werden. Bei der Untersuchung einer Reihe von Harnen haben Henderson und Palmer gefunden, dass das Verdünnen das Verhältnis zwischen der Wasserstoffionenkonzentration des Harns und der Standardflüssigkeiten — falls dieser innerhalb der oben genannten Grenzen liegt — nicht verschiebt.

Hierzu sei aber bemerkt, dass, wenn auch ein solches Verdünnen im allgemeinen vielleicht denselben Einfluss auf die Dissoziation des Harns wie der Standardflüssigkeiten hat, so lässt sich doch nicht voraussetzen, dass dies stets der Fall sein wird.

Nun habe ich auch eine Reihe von Vergleichen zwischen Hendersons und Palmers und dem oben beschriebenen Verfahren angestellt, und habe stets sichere Ergebnisse ohne die Verdünnung erzielt, sofern die erwähnten Indikatoren in dem Massenverhältnis und zu den $(\overset{+}{H})$Konzentrationen, wie oben angegeben, verwendet wurden.

Aus Hendersons und Palmers Arbeiten geht nicht deutlich hervor, ob sie den Harn bei Körpertemperatur untersucht haben, was ja selbstverständlich immer geschehen sollte, denn infolge der hydrolytischen Dissoziation wird sich ein Unterschied in der Reaktion bei Zimmertemperatur und bei Körpertemperatur stets bemerkbar machen, ja, dieser

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Unterschied kann recht erheblich sein; am stärksten tritt dies natürlich bei Phophatharnen und ammoniakalischen Harnen zutage und zwar wird die Reaktion bei Körpertemperatur natürlich das grössere physiologische und pathologische Interesse haben.

Soll aber die $(\overset{+}{H})$Konzentration mehrerer Harne bestimmt werden, ist es viel unbequemer, jedesmal 250 ccm bis auf Körpertemperatur zu erwärmen als nur 10 ccm, wie es überhaupt beschwerlicher ist, mit 10 bis 12 Standardflüssigkeiten von 250 ccm statt von 10 ccm zu arbeiten.

Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

XIV.

Aus dem physiologischen Institut der Universität zu Kristiania
(Prof. Dr. S. Torup).

Ueber Urotropin als Desinfiziens der Harnwege.

Von

H. F. Höst.

Seit Nicolaier[1]) in der Mitte der neunziger Jahre das Urotropin in die Therapie einführte und dasselbe insbesondere bei bakteriellen Krankheiten der Harnwege anempfahl, hat es weite Verbreitung gefunden und ist zum Gegenstand mancher Untersuchungen gemacht worden. Die bis jetzt veröffentlichten Arbeiten über Urotropin haben jedoch grösstenteils in kasuistischen Mitteilungen über die therapeutische Wirkung desselben bestanden, während dagegen sein chemisches Verhalten im Organismus und die zu seiner Wirkung erforderlichen Bedingungen noch nicht hinreichend untersucht worden sind.

Urotropin, Hexamethylentetramin, ist ein Kondensationsprodukt von Formaldehyd und Ammoniak. Schon Hartung[2]) hat dargetan, dass Urotropin durch Kochen mit Salzsäure oder wenn man es eine Zeit lang mit Salizylsäure stehen lässt, in Formaldehyd und Ammoniak zersetzt wird, während gleichzeitig noch etwas Methylamin entsteht.

Als eine Folge der Konstitution des Urotropins nahm Nicolaier an, dass seine bei Leiden im Harntraktus zutage tretende bakterielle Wirkung auf der Freimachung von Formaldehyd im Harn beruhe, eine Annahme, die noch wahrscheinlicher gemacht wurde durch die Untersuchungen von Mosso und Paoletti[3]), nach denen erwiesenermassen schon 0,02 pM. Formaldehyd hinreichend waren, um die ammoniakalische Harngärung zu hemmen, und 0,1 pCt., um dieselbe völlig zu verhindern.

In seiner grossen und ausführlichen Arbeit von 1899 hat Nicolaier unter anderem die antibakterielle Wirkung des Urotropins untersucht und hat sich insbesondere bestrebt, die Verhältnisse klarzulegen, welche die Abspaltung des Formaldehyds im Harn bedingen.

Zum Nachweis von Formaldehyd bedient sich Nicolaier — mit einigen Modifikationen — einer schon früher von Jorissen angegebenen

1) Diese Zeitschrift. 1899. Bd. 38. S. 350.
2) Journ. f. prakt. Chemie. Bd. 46. S. 16.
3) Archiv. Ital. de biologie, ber. in The British Medical. 1896. 8. 2.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Methode. Nach Nicolaier wird die Reaktion folgendermassen ausgeführt:

Zu 5—10 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit werden einige Körnchen Phlorogluzin und danach 5—10 Tropfen Natronlauge getan. Die Reaktion ist positiv, wenn sich die Flüssigkeit je nach der Menge des Formaldehyds schwach gelbrot bis intensiv rot färbt.

Das Phlorogluzin selbst gibt mit Natronlauge eine schwach violette Färbung, die sich nach etwa $^1/_2$ Minute zeigt, für die Formaldehydreaktion aber nicht störend ist. 1 Teil Formaldehyd zu 800000 Teilen Flüssigkeit gibt Nicolaier zufolge positive Reaktion; wird dieselbe im Harn ausgeführt, muss dieser zuvor mit Tierkohle entfärbt werden.

Die Untersuchungen Nicolaiers geben in Kürze folgende Ergebnisse:

Urotropin spaltet Formaldehyd nicht nur beim Kochen mit starken Mineralsäuren, sondern auch dann ab, wenn die Behandlung mit schwächeren Säuren erfolgt, ja sogar in rein wässerigen Lösungen ist dies der Fall, sobald diese eine Zeit lang bei 37° erhalten werden.

Schon 10—15 Minuten nach der Verabreichung von Urotropin kann derselbe im Harn, wo die Abspaltung von Formaldehyd sofort beginnt, nachgewiesen werden; saure sowohl wie neutrale und alkalische Harne zeigen in dieser Beziehung dasselbe Verhalten. So lange dem Harn die Temperatur von 37° erhalten bleibt, tritt eine bakterielle Entwicklung nicht ein, bei Zimmertemperatur dagegen wuchern die Bakterien unbehindert.

In einer Reihe von Krankengeschichten erläutert Nicolaier schliesslich die Wirkung des Urotropins bei verschiedenen Entzündungszuständen der Harnwege; und wie diese Krankengeschichten Nicolaier zufolge dartun, „führt das Urotropin nicht nur bei den Affektionen der Harnwege mit ammoniakalischer oder alkalischer bzw. neutraler Reaktion, sondern auch bei denen mit saurer Reaktion zur Besserung bzw. Heilung".

In einigen Fällen versagt jedoch das Urotropin, ohne dass die Reaktion des Harns, wie der Verfasser meint, in dieser Beziehung irgendwelche Bedeutung habe.

Die meisten der späteren Arbeiten über Urotropin behandeln im wesentlichen seine therapeutische Wirkung auf die vielen verschiedenen Krankheiten, bei denen es zur Anwendung kommt. Vor etwa 2 Jahren jedoch hat L'Esperance[1]) die nach dem Gebrauch von Urotropin eintretende Formaldehydausscheidung untersucht und ist zu dem Ergebnis gelangt, dass nur bei 50 pCt. der Patienten Formaldehyd im Harn — dessen Reaktion der Verfasser in dieser Beziehung für belanglos erklärt — nachgewiesen werden konnte. Aehnliche von A. Brinchmann[2]) ge-

1) Boston med. and surg. journ. Vol. CLXVII. No. 17, ber. in British med. journ. No. 2729.

2) Norsk Magasin f. Laegevidenskab. 1913. No. 10.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

machte Untersuchungen lassen diesen anführen, dass er in den meisten, auf die Harnreaktion hin untersuchten Fällen Formaldehyd erweisen konnte, sobald der Harn sauer reagierte, dagegen fast nie bei neutraler oder alkalischer Reaktion.

L'Esperance und nach ihm Brinchmann haben sich jedoch der sogenannten „Burnams"-Reaktion, einer auf Formaldehyd im Harn verhältnismässig wenig empfindlichen Reaktion bedient, denn, wie meine Untersuchungen erweisen, macht das Kreatinin eine Beurteilung des Ergebnisses bei kleineren Mengen Formaldehyd schwierig bzw. unmöglich. Diese Reaktion ist übrigens schon vor 12 Jahren von Rimini angegeben worden und sollte wohl eigentlich seinen Namen verdienen.

Zu 10 ccm Harn werden einige Tropfen 5proz. Phenylhydrazinchloridlösung, danach einige Tropfen 5proz. Nitroprussidnatriumlösung gesetzt, und nach erfolgtem Umschütteln einige Tropfen konz. Natronlauge.

Die Reaktion wird als positiv angesehen, wenn nach dem Zusatz von Kalilauge sich eine dunkle Purpurfarbe bildet, die schnell ins grünblauschwarze übergeht.

In wässeriger Formaldehydlösung vorgenommen, lässt diese Reaktion, wie Rimini erwiesen hat, eine schöne Blaufärbung entstehen, die bei stärkeren Konzentrationen blauschwarz bis ganz schwarz wird. Im Harn reagiert aber das Kreatinin mit Nitroprussidnatrium und bildet beim Vorhandensein von Alkali eine mehr oder weniger rote Farbe, die über die von den geringeren Mengen Formaldehyd herrührende schwache Blaufärbung deckt; in solchen Fällen kann man aber die blaue Farbe — sofern sie nicht allzu schwach ist — durch einen Zusatz von Essigsäure hervorrufen, welche die Kreatininreaktion zum Schwinden bringt.

Enthält der Harn etwas mehr Formaldehyd, entsteht eine Dunkelfärbung, die bei der Gegenwart von hinlänglichen Mengen Formaldehyd ins grünschwarze-blauschwarze übergeht.

1 ccm Formalin zu 20000 ccm Harn (neutral oder schwach sauer): dunkle Rotfärbung,

1 ccm Formalin zu 5000 ccm Harn (neutral oder schwach sauer): dunkle Purpurfärbung,

1 ccm Formalin zu 2000 ccm Harn (neutral oder schwach sauer): dunkle Purpurfärbung, die schnell ins grünschwarze-blauschwarze übergeht.

In wässerigen Lösungen wird bei einer Verdünnung von 1 ccm Formalin zu 50000 ccm Wasser Riminis Reaktion schwach positiv.

Riminis Reaktion zeigt sich also im Harn erst positiv, wenn dieser etwa 0,3 pM. Formaldehyd (Formalin = 40 pCt. Formaldehyd) enthält, während Jorissens Reaktion, Nicolaier zufolge, das Formaldehyd in einer Verdünnung von 1 : 800000 erweist, so dass diese also — wie es auch meine Untersuchungen betreffs des Harns gezeigt haben — über

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

100 Mal so empfindlich ist. In wässeriger Formaldehydlösung ist Jorissens Reaktion aber noch empfindlicher, denn sie ist positiv in der Verdünnung 1 : 7000000; sie ist demnach wohl die empfindlichste der vielen Formaldehydreaktionen.

Von dem Eintritt des Urotropins in die Therapie an hat man die Beobachtung gemacht, dass seine Wirkung auf die Leiden der Harnwege ziemlich inkonstant war. Nach den Untersuchungen Nicolaiers ist anzunehmen, dass die desinfizierende Wirkung des Urotropins auf der Abspaltung von Formaldehyd beruht, während das Urotropin selbst keine wesentlich antibakterielle Wirkung hat, denn urotropinhaltiger, in Zimmertemperatur stehender Harn, in dem kein Formaldehyd erwiesen werden konnte, wurde ebenso schnell trübe und ammoniakalisch wie urotropinfreier Harn derselben Konzentration und Reaktion. Hingegen, wenn der Harn, bei 37° aufbewahrt, Formaldehyd abspaltete, verblieb er klar.

Unter diesen Umständen wird es Interesse haben, die Faktoren klarzulegen, welche die Abspaltung des Urotropins vom Formaldehyd und vor allem im Harn bedingen.

Während Citron[1]) meint, Formaldehyd bilde sich nur im sauren Harn, betont Nicolaier die Bedeutungslosigkeit der Reaktion an und für sich und legt das Gewicht nur auf die erhöhte Temperatur. L'Esperance hält ebenfalls die Reaktion für belanglos und vermutet, dass die Formaldehydabspaltung im Harn von individuellen Eigentümlichkeiten abhängig sei. Andere Verfasser nehmen in dieser Beziehung je verschiedene Standpunkte zur Frage der Harnreaktion ein, so dass sich aus den gewonnenen Ergebnissen nichts Bestimmtes schliessen lässt.

Als Reagens für Formaldehyd bediente ich mich bei meinen Untersuchungen sowohl der Reaktion Jorissens wie derjenigen Riminis; bei der sehr verschiedenen Empfindlichkeitsgrenze dieser Reaktionen und ihrer beim Reagieren so abweichenden Intensität kann man sehr wohl zu einer ungefähren Schätzung der vorhandenen Menge Formaldehyd gelangen.

Bei der Ausführung von Jorissens Reaktion sollte die Reaktion vergleichshalber auch gleichzeitig in einer frisch zubereiteten Urotropinlösung vorgenommen werden, wobei das Reagenzglas schräg von oben nach unten zu betrachten ist, weil sodann der erste gelbrote Schein am besten ins Auge fällt. Tritt dieser nicht nach $^1/_2$ Minute zutage, habe ich die Reaktion für negativ angesehen, da die violette, vom Phlorogluzin herrührende Färbung sich nach Verlauf dieser Zeit geltend macht und die Beobachtung der schwachen gelbroten Farbe erschwert.

Bei diesen Untersuchungen über die Abspaltung des Urotropins vom Formaldehyd sind, sofern nichts anderes bemerkt ist, die Urotropinlösungen stets in der Konzentration von 0,2 pCt. verwandt, was an-

---

1) Monatsschr. über d. Gesamtleistungen auf d. Gebiet d. Krankh. d. Harn- u. Sexualapparate. 1881. Bd. 3. Nr. 2.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

nehmbarerweise ungefähr der Menge Urotropin entspricht, die man im Harn bei den gewöhnlichen Dosen (1 g 2—3mal täglich) vorfindet.

Zunächst galt die Untersuchung dem Spaltungsverhalten des Urotropins in rein wässerigen Lösungen.

Bleibt eine wässerige Urotropinlösung im Laboratorium bei 17—18° C stehen, wird man gewöhnlich nach 3—4 Wochen kleine Mengen Formaldehyd nachweisen können.

Erwärmt man eine Urotropinlösung bis zum Siedepunkt, wird Urotropin in Formaldehyd und Ammoniak zersetzt; das Formaldehyd kann durch die zuvor erwähnten Reaktionen erwiesen werden, das Ammoniak wie üblich mit Lackmuspapier. Wird die Lösung bis auf 14—15° abgekühlt, verschwindet Riminis Reaktion und Jorissens Reaktion wird sehr schwach; wird die Lösung eine Zeitlang bis auf 0° abgekühlt, wird Jorrissens Reaktion zweifelhaft, denn erst nach $^1/_2$—1 Minute entsteht eine ganz schwache rötliche Färbung, die ebensogut der Einwirkung des Alkalis auf das Phlorogluzin wie kleinsten Mengen Formaldehyd zugeschrieben werden kann. Erhitzt man die Lösung von neuem, werden beide Reaktionen wiederum stark positiv; dies kann mehrmals wiederholt werden.

Setzt man zu 10—15 ccm Urotropinlösung einige Tropfen Salzsäure oder Schwefelsäure, werden die beiden obigen Reaktionen nach kurzer Zeit positiv. Fügt man nun einen Ueberschuss Alkali hinzu, schwindet Riminis Reaktion, während die Intensität in Jorissens Reaktion nach einer Weile etwas abnimmt. Indem man die Lösung abwechselnd sauer und alkalisch werden lässt, kann man Riminis Reaktion wiederholt bzw. positiv und negativ machen, während Jorrissens Reaktion nach einmaliger Behandlung der Flüssigkeit mit Säure keiner sonderlichen Veränderung unterliegt.

Um zu vermeiden, dass Alkali im allgemeinen auf die angewandten Formaldehydreaktionen einen störenden Einfluss üben könne, wurde eine schwache Formaldehydlösung stark alkalisch gemacht, ohne dass dies auf die Intensität der obigen Reaktionen einen Einfluss hatte.

Wenn beide Reaktionen nach Abkühlung einer erwärmten wässerigen Urotropinlösung schwinden, Jorissens Reaktion aber bei einem Ueberschuss von Alkali nach vorheriger Säurenbehandlung nicht schwindet, deutet dies darauf hin, dass die durch Säure verursachte Zersetzung unter Bildung von Produkten erfolgt, die nach dem Zusatz von Alkali nicht völlig zu Urotropin synthetisiert werden. Dies mag auch mit dem Nachweis Hartungs übereinstimmen, demzufolge durch Säureeinwirkung geringe Mengen von Methylamin entstehen.

Erhitzt man eine Urotropinlösung unter Hinzufügung einiger Tropfen Säure bis zum Kochen, werden die Formaldehydreaktionen in noch höherem Masse positiv, als wenn die Lösungen nur erwärmt oder bei Zimmertemperatur mit Säure behandelt werden; nach der Abkühlung bewahren die Reaktionen ihren stark positiven Charakter.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Beim Kochen einer alkalischen Urotropinlösung zeigt es sich, dass die Formaldehydreaktion positiv bleibt, selbst wenn die Flüssigkeit stark alkalisch ist (z. B. etwa 6 ccm 0,2 proz. Urotropinlösung + 2 ccm 10 proz. NaOH); doch darf der Alkaligehalt ein gewisses Mass nicht überschreiten. Es kann z. B. kein Formaldehyd erwiesen werden, wenn Urotropin in Substanz mit 10 proz. Natronlauge aufgekocht wird. Kocht man dagegen einige Tropfen Formalin mit 10 proz. Natronlauge, hat dies keinerlei Einfluss auf die Stärke der Formaldehydreaktionen.

Diese Untersuchungen ergeben, wie auch Nicolaier geltend gemacht hat, dass Urotropin durch die Erhitzung in wässerigen Lösungen oder durch die Behandlung mit Säuren Formaldehyd abspaltet, sie zeigen aber auch, dass diese Reaktion reversibel ist bei Abkühlung, und im wesentlichen auch reversibel, wenn man nach vorherigem Säurenzusatz eine hinreichende Menge Alkali hinzutut, und dass ferner die Gegenwart einer gewissen Menge Alkali die Abspaltung von Formaldehyd beim Kochen verhindert.

Nach diesen vorbereitenden Untersuchungen über das Spaltungsverhalten des Urotropins in wässerigen Lösungen bei Zimmertemperatur, bei Kochung und unter der Einwirkung von Alkali und Säuren, wurde das Verhalten der wässerigen Urotropinlösungen bei 37° teils mit, teils ohne Zusatz von geringen Mengen Alkali, Säure und verschiedenen Salzen untersucht.

Lässt man eine wässerige 0,2 proz. Urotropinlösung bei 37° stehen, kann Formaldehyd, wie aus der Tabelle I hervorgeht, nach 15 Minuten nachgewiesen werden.

Tabelle I.

Wässerige Lösung.	Riminis Reaktion	Jorissens Reaktion
0,2 pCt. Urotropin 24 Stunden bei 37°	+	+
0,2 „ „ 7 „ „ 37°	—	+
0,2 „ „ 15 Minuten „ 37°	—	+
0,2 „ „ 10 „ „ 37°	—	—
Natriumhydroxyd in wässeriger Lösung.		
0,2 pCt. Urotropin in n/1000 NaOH 24 Std. bei 37° .	—	—
0,2 „ „ „ n/1000 „ 48 „ „ 37° .	—	+
0,2 „ „ „ n/10000 „ 24 „ „ 37° .	—	schw. +
1 „ „ „ n/10000 „ 24 „ „ 37° .	—	stark +
Ammoniakalische Lösung.		
0,2 pCt. Urotropin n/1000 NH_3 24 Std. bei 37° . .	—	—
0,2 „ „ n/1000 NH_3 48 „ „ 37° . .	—	+
0,2 „ „ n/10000 NH_3 24 „ „ 37° . .	—	+
Salzsäurelösung.		
0,2 pCt. Urotropin n/100000 HCl 10 Min. bei 37° . .	—	+

Wie man sieht, haben Säuren und Alkali hinsichtlich der Zersetzung enorme Bedeutung. Kleinste Säuremengen, n/100000 HCl, beschleunigen die Zersetzung, während dieselbe umgekehrt durch geringe Mengen Alkali in ausgesprochener Weise verzögert bzw. ganz verhindert werden kann.

Generated on 2019-04-22 19:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Die Abspaltung von Formaldehyd in einer Urotropinlösung ist demnach abhängig von dem vorhandenen ($\overline{OH}$) und ($\overset{+}{H}$), mit anderen Worten von der tatsächlichen Reaktion der Lösung, so dass also ($\overset{+}{H}$) als positiver Katalysator und ($\overline{OH}$) als negativer Katalysator wirkt. Die Reaktion verläuft im wesentlichen:

$$(CH_2)_6N_4 + 6\,H_2O \rightleftharpoons 6\,CH_2O + 4\,NH_3$$

indem jedoch gleichzeitig, wie oben erwähnt, etwas Methylamin entsteht.

Die von Nicolaier betonte grosse Bedeutung der Temperatur für die Zersetzung ist zweifelsohne auch der Ionenwirkung zuzuschreiben, denn die Dissoziationskonstante des Wassers steigt bekanntlich enorm mit der Temperatur.

Wenn indessen eine Urotropinlösung sogar beim Vorhandensein eines erheblichen Ueberschusses von Alkali das Formaldehyd bei hinreichend hoher Temperatur abspaltet, beweist dies, dass die positiv katalytische Kraft der (H) Ionen stärker ist als die negativ katalytische Kraft der (OH) Ionen.

Erwärmt man eine wässerige Urotropinlösung, wodurch sowohl ($\overline{OH}$) wie ($\overset{+}{H}$) an Anzahl steigen, wird demnach selbst ein Ueberschuss von ($\overline{OH}$), sofern er ein bestimmtes Mass nicht überschreitet, die Formaldehydabspaltung nicht verhindern können.

Die vom Urotropin in einer Zeiteinheit gebildete Menge von Formaldehyd ist demnach abhängig von

1. dem Verhältnis zwischen ($\overline{OH}$) und ($\overset{+}{H}$) (d. h. der Reaktion der Lösung),
2. der absoluten Menge ($\overset{+}{H}$),
3. der Konzentration der Urotropinlösung.

Während die Formaldehydspaltung, wie erwiesen, in einer sauren Urotropinlösung leicht und schnell vor sich geht, vermögen selbst geringe Mengen Alkali die Abspaltung zu hemmen, und da nun der Harn oft neutral oder schwach alkalisch ist, wurde die Abspaltung in reinen Salzlösungen neutraler und vor allem schwach alkalischer Reaktion untersucht.

Zu diesem Zweck sind, wie die Tabellen II und III angeben, die Phosphat- und Boratmischungen Sörensens sowie die Chlorammonium-Ammoniaklösungen von Michaelis verwendet worden. Mit Bezug auf die Zusammensetzung sei auf die Urschriften[1]) verwiesen, sowie auf meinen Artikel „Ueber Reaktionsbestimmungen des Harns“[2]), wo die Zusammensetzung der meisten in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Flüssigkeiten angegeben sind. Nur möchte ich bemerken, dass Sörensen seine

1) S. P. L. Sörensen, Ergebnisse der Physiologie. 1912. I—II. S. 393. — Michaelis, Abderhaldens Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. 1910. Bd. 3. S. 1337.

2) S. 266 dieses Heftes.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wasserstoffionenexponenten bei 18° bestimmte. Wenn die in Frage kommenden Lösungen dieser Arbeit grösstenteils bei 37° verwendet

Tabelle II.

	P_H bei 18°	P_H gefunden bei 37°	Im Thermostat bei 37°: 1 Std. Jorissen	1 Std. Rimini	2 Std. Jorissen	2 Std. Rimini	3 Std. Jorissen	3 Std. Rimini	7 Std. Jorissen	7 Std. Rimini
0,2 pCt. Urotropin gelöst in dest. Wasser	7,07		+	−		−		−		−
n/1 Mill. NaOH	8,14		+	−		−		−		−
n/100000 NaOH	9,14		+	−		−		−		−
Phosphatmischungen	7,16	7,30	+	−		−		−		+
	7,73	8,04	+	−		−		−		−
	8,04	8,28	+	−		−		−		−
Boratmischungen	8,90		−	−	+	−		−		−
	9,36		−	−	+	−		−		−
	9,67		−	−	−	−	−	−	−	−
Amel-NH_3-Mischungen	7,38		+	−		−		−		−
	7,68		+	−		−		−		−
	8,89		−	−	−	−	−	−	+	−
	9,48		−	−	−	−	−	−	+	−
Phosphatmischungen	5,58		+	+						
	5,90		+	− aber + nach 1½ Stunden.						

Tabelle III.

	P_H 18°	P_H gefunden bei 36°	Tp.	Jorissens Reaktion nach 10 Min.	15 Min.	20 Min.	25 Min.	30 Min.	
0,2 pCt. Urotropin gelöst in									
n/1 Mill. NaOH	8,14		37°	−	−	−	+		
n/100000 NaOH	9,14		37°	−	−	−	−	−	
n/1 Mill. HCl	6,0		37°	−	+				
n/100000 HCl	5,0		37°	+					
Phosphatmischungen (Sörensen)	6,81		18°	+					
	6,87		18°	−	+				
	7,16		18°	−	−	−	+		
	7,38		18°					−	+ nach 50 Min.
	7,73		18°					−	− „ 70 „
	7,16	ca. 7,30	37°	+					
	7,38	„ 7,55	37°	+					
	7 73	„ 8,04	37°	−	+				
	8,04	„ 8,28	37°	−	−	−			
Boratmischungen (Sörensen)	8,28	„ 8,50	37°					−	+ nach 45 Min.
	8,67	„ 8,75	37°					−	+ „ 1 Std.
	8,90		37°					−	+ „ 1½ Std.
Ammoniak-Chlorammoniummischung. (Michaelis)	7,38		37°	−	+				
	7,68		37°	−	−	+			
	7,98		37°				−	+	
	8,28		37°					−	+ nach 45 Min.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wurden mit dem beigefügten Exponenten für 18°, so ist dies natürlich unrichtig, da bekanntlich die Reaktion der Lösung eines aus einer starken Base und einer schwachen Säure bestehenden Salzes bei steigender Temperatur zur alkalischen Seite hin gestört wird. Wird demnach die Reaktion in den Phosphat- und Boratmischungen Sörensens bei 37° bestimmt, so ist sie, wie die Tabelle zeigt, erheblich „alkalischer" als bei 18°.

Prüft man die Tabellen II und III, so ersieht man, dass sich Formaldehyd bei 37° in Urotropinlösungen sowohl in sauren, neutralen wie alkalischen Lösungen abspaltet, aber die Schnelligkeit der Abspaltung verhält sich im grossen ganzen proportional zur Wasserstoffionenkonzentration (NB. umgekehrt proportional zum Wasserstoffionenexponenten). Doch zeigt es sich, dass auch andere Faktoren bedeutungsvoll für die Abspaltung sind, denn die Phosphatmischungen können, wie die Tabellen dartun, das Formaldehyd leichter abspalten als ihre ($\overset{+}{H}$)-Konzentration vermuten liesse. So ergeben z. B. Phosphatmischungen mit $P_H = 7{,}16$ und 7,38 bei 37°, wo die Exponenten erwiesenermassen bzw. 7,30 und 7,55 sind, schon nach 10 Minuten eine positive „Jorissenreaktion", mithin schneller als rein (neutrale) wässerige Lösungen und auch schneller als die Chlorammonium-Ammoniakmischungen mit den entsprechenden Exponenten.

Um dies zu erklären, darf man nicht vergessen, dass bei der Zersetzung von Urotropin in wässeriger Lösung neben Formaldehyd auch Ammoniak entsteht, und dies wird zweifelsohne, indem es die ($\overline{OH}$)-Konzentration erhöht, die weitere Zersetzung erschweren. Indessen, die Mischungen von Mono- und Dinatriumphosphat wirken in ausgesprochener Weise neutralisierend, worauf unter andern Henderson aufmerksam gemacht hat, und als Folge hiervon werden die Phosphatmischungen bis zu einem gewissen Grad verhindern, dass das entstandene Ammoniak die Reaktion nach der alkalischen Seite hin verschiebt und hierdurch wird wiederum die weitere Abspaltung von Formaldehyd erleichtert. Hier muss man den Grund dafür suchen, dass Phosphatmischungen das Formaldehyd vom Urotropin leichter abspalten, als es rein wässerige Lösungen und die Lösungen anderer Salze mit entsprechender Wasserstoffionenkonzentration tun.

Ebenso ist aus den Tabellen zu ersehen, dass wenn sich auch geringe Mengen Formaldehyd verhältnismässig schnell sowohl in neutralen wie in schwach alkalischen Lösungen abspalten, es doch augenscheinlich schwer fällt, unter solchen Verhältnissen grössere Mengen von Formaldehyd abzuspalten; nur in „Phosphat 7,16" (7,30) sieht man z. B., dass Riminis Reaktion nach 7 Stunden positiv ist; in rein wässerigen Lösungen sowohl wie in andern Versuchsflüssigkeiten ist dieselbe nach derselben Zeit negativ. Augenscheinlich erfolgt die Abspaltung in diesen Flüssigkeiten anfangs schnell, um dann erheblich langsamer zu werden. Dies

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

muss sicher der Entstehung von Ammoniak zugeschrieben werden. In viel leichterer Weise bilden sich grössere Formaldehydmengen in sauren Phosphatmischungen, so war Riminis Reaktion in einer Phosphatmischung mit dem Exponenten 5,58 nach 1 Stunde positiv, und ebenso in einer andern Phosphatmischung mit dem Exponenten 5,90 nach $1^1/_2$ Stunden positiv.

Hiernach lag es nahe, anzunehmen, dass das wechselnde Ergebnis, wie es hinsichtlich des Auftretens von Formaldehyd im Harn bei der Behandlung mit Urotropin zutage trat, der Reaktion des Harns selbst zuzuschreiben sei.

Ich habe deshalb das Verhalten des Urotropins in Harnen mit wechselnder Reaktion untersucht.

Um die Reaktion des Harns zu bestimmen (d. h. die Wasserstoff- bzw. Hydroxylionenkonzentration) ist das kolorimetrische Verfahren der schon früher von mir beschriebenen Form[1]) benutzt worden.

Wie die Tabelle IV dartut, stellt es sich heraus, dass die bei 37° im Harn erfolgende Formaldehydabspaltung des Urotropins — gemäss den oben erwähnten Ergebnissen — proportional ist zur Wasserstoffionenkonzentration und zur Zeit. Während saure Harne Formaldehyd verhältnismässig schnell in nicht unerheblichen Mengen abspalten, indem sogar ein Harn mit dem Exponenten 6,46 nach 1 Stunde Riminis Reaktion positiv zeigt, bemerkt man, wie sich das Verhältnis gänzlich ändert, sobald der Exponent bis auf den Neutralpunkt und auf die alkalische Seite hinüber geht. Ein Harn mit $P_H = 7{,}50$ zeigt z. B. nach $1^1/_2$ Stunden ÷ „Jorissen", und in dekomponierten, ammoniakalischen Harnen mit P_H von 8,30 bis 8,40 tritt sogar nach 7 Stunden keine erweisbare Formaldehydabspaltung zutage.

Tabelle IV.

Harne bei 37° mit 0,2 pCt. Urotropin.

Harn Nr.	P_H 37°	Harnuntersuchung nach	Jorissen	Rimini	Harnuntersuchung nach	Jorissen	Rimini	Harnuntersuchung nach	Jorissen	Rimini
1	8,30	7 Std.	—	—						
2	8,30	7 „	—	—						
3	8,40	7 „	—	—						
4	6,35	$^1/_2$ „	+	—	1 Std.		—	$1^1/_2$ Std.		—
5	7,16	$^1/_2$ „	—	—	1 „	—		$1^1/_2$ „	+	—
6	5,90	$^1/_2$ „	+	—	1 „		+			
7	7,50	$^1/_2$ „	—	—	1 „	—		$1^1/_2$ „	—	
8	7,16	$^1/_2$ „	schw.+	—	1 „	+	—	2 „		—
9	5,40	$^1/_2$ „	+	—	1 „		+			
10	6,46	$^1/_2$ „	+	—	1 „		+			
11	5,50	$^1/_2$ „	+	—	1 „		+			

Wie zu ersehen ist, erfordert dieselbe Wasserstoffionenkonzentration, ehe Jorissens Reaktion erweisbar positiv wird, erheblich längere Zeit

1) S. 266 dieses Heftes.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

in Harnen als in wässerigen Salzlösungen. Der Grund liegt hier, wie schon früher erwähnt, in dem Umstand, dass die Reaktion im Harn bei weitem nicht so empfindlich ist als in wässerigen Lösungen, was unzweifelhaft auf die notwendige Entfärbung durch Kohle zu schieben ist, die sowohl ($\overset{+}{H}$) wie ($\overline{OH}$) adsorbiert, was eine Veränderung in der Reaktion des Harns bewirkt, und ausserdem vielleicht kleine Formaldehydmengen im Harn adsorbieren kann[1]). Hierzu kommt noch, dass der Harn auch nach der Behandlung mit Kohle oft einen schwach gelblichen Schein beibehält, was den Nachweis geringer Mengen Formaldehyd ausserordentlich erschwert.

Um nun die Prozesse, welche die Anwendung von Urotropin im lebenden Organismus hervorruft, zu untersuchen, habe ich schliesslich einer Reihe von Individuen Urotropin verabreicht und den Harn bei 37° nach einer wechselnden Stundenanzahl untersucht (vgl. Tabelle V). Das Ergebnis zeigt — wie auch schon von Nicolaier ausgesprochen — dass das Urotropin als solches im Harn ausgeschieden wird, und dass die Formaldehydabspaltung proportional ist zur Wasserstoffionenkonzentration und zur Zeit, so wie man es bei den oben erwähnten Versuchen fand. Wie die Tabelle V zeigt, kann aber der Formaldehydgehalt im Harn nach der Darreichung von Urotropin trotz der nämlichen ($\overset{+}{H}$)-Konzentration und gleich langer Zeit etwas verschieden sein (vgl. den Harn 6 und 7 sowie 16 und 17); der Grund hierfür ist wohl in der verschiedenen Schnelligkeit zu suchen, womit das Urotropin resorbiert und ausgeschieden wird.

Tabelle V.

1 g Urotropin per os (nach vorheriger Harnlassung).

Person Nr.	Harnlassung nach	P_H des Harns bei 37°	Jorissen	Rimini	Bei 37° nach	Jorissen	Rimini
1	2 Std.	5,43	+	+			
2	3/4 „	5,58	+	—			
3	1 „	5,58	+	+			
4	1 1/2 „	5,58	+	+			
5	1 „	5,75	+	+			
6	1 „	5,90	+	—	1 Std.		+
7	1 „	5,90	+	+			
8	1 „	6,23	+	+			
9	1 „	6,30	+	—			
10	1 „	6,46	+	—			
11	1 „	6,64	+	—			
12	1 „	6,64	+	—			
13	2 „	6,81	+	—			
14	2 „	6,97	+	—	6 Std.		—
15	1 „	7,16	schw. +	—	1 „	+	—
16	1 „	7,25	—	—	2 „	+	—
17	1 „	7,25	+	—	2 „	+	—
18	1 1/2 „	7,30	schw. +	—	2 „	+	—

1) Filtriert man wässerige Formaldehydlösungen durch Kohle, wird Formaldehyd in erweisbaren Mengen nicht adsorbiert.

Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Was die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Urotropins im allgemeinen betrifft, muss man diesen Untersuchungen zufolge annehmen, dass das Urotropin im Ventrikel unter normalen Sekretionsverhältnissen teilweise in Formaldehyd und Ammoniak zersetzt wird, dass diese Zersetzungsprodukte aber grösstenteils wieder im Darm synthetisiert werden.

Der nach der Resorption stattfindende Durchgang des Urotropins durch die Blutbahnen ist sicherlich ein schneller, denn Nicolaier hat es schon 10 Minuten nach der Einführung per os im Harn nachweisen können. Während dieses Durchgangs im Blut spaltet sich wahrscheinlich etwas Formaldehyd ab, denn bei meinen Versuchen mit Phosphatmischungen mit $P_H = 7{,}30$ und 7,55 bei 37° wird die Jorissensche Reaktion schon nach 10 Minuten positiv, und neueren Untersuchungen[1]) zufolge zeigt es sich, dass der Wasserstoffionenexponent des Blutes ungefähr = 7,19 bei 40 mm CO_2-Spannung beträgt. Bedenkt man jedoch die starke Giftigkeit des Formaldehyds, so muss man annehmen, dass die geringen Formaldehydmengen, wenn abgespalten, sofort unschädlich gemacht werden und zwar entweder vermittels Oxydation zu Ameisensäure oder durch ihre Verbindung mit Bluteiweiss oder vielleicht auch durch Polymerisation.

Das Urotropin als solches wird sich daher gänzlich oder doch jedenfalls zum überwiegenden Teil im Harn ausscheiden, wo sein weiteres Schicksal von den obengenannten Faktoren abhängig ist.

Die praktischen Folgerungen für die Verwendung von Urotropin bei bakteriellen Leiden der Harnwege werden diesen Untersuchungen gemäss in folgendem bestehen:

Bei Leiden der Nieren, des Nierenbeckens, des Ureters kann man im allgemeinen eine therapeutische Wirkung des Urotropins nicht erwarten, da der Harn diese Organe so schnell passiert, dass sich gar kein oder nur sehr wenig Formaldehyd bilden wird. Vielleicht kann man jedoch bei stark sauren Harnen eine Wirkung erhoffen.

In der Vesica urinaria wird die Wirkung zuvörderst von der Reaktion des Harns abhängig sein, demnächst von der Häufigkeit des Harnlassens. Ist der Harn sauer, wird sich das Formaldehyd verhältnismässig schnell in hinreichenden Mengen abspalten, um die erwünschte bakterielle Wirkung hervorzubringen. Bei neutralen oder schwach alkalischen Harnen wird die Wirkung zweifelhaft und höchst abhängig von der Häufigkeit des Harnlassens sein. Wird der Harn bei alkalischem Urin häufig gelassen, wird sich wahrscheinlich gar kein Formaldehyd bilden und eine Wirkung nicht eintreten; liegen aber zwischen jeder Harnlassung 6—7 Stunden, so kann man vielleicht auch bei schwach alkalischen Harnen auf thera-

1) Siehe Lundsgaard, Biochem. Zeitschr. 41. S. 247.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

peutischen Erfolg hoffen. Bei stark alkalischen Harnen lässt sich eine therapeutische Wirkung des Urotropins nicht erwarten.

Einige, wenn auch verhältnismässig untergeordnete Bedeutung haben in allen Fällen auch die Gaben, in denen das Urotropin dargereicht wird.

Eine Rolle kann das Urotropin zweifelsohne auch als Prophylaktikum bei allerlei Eingriffen in die Harnwege (Operationen, Katheterisieren usw.) spielen, da normaler Harn fast immer sauer oder neutral ist. Doch muss man hiermit bei Retentio urinae grosse Vorsicht beobachten, da sich bei seltener Blasenentleerung erhebliche Formaldehydmengen bilden und heftige Tenesmen verursachen können.

Erst nach Abschluss dieser Abhandlung wurde ich auf eine Arbeit von Frank Hinman (The Journ. of Amer. Med. Ass., Vol. 61, p. 1601, November 1913) aufmerksam, in der er durch rein klinische, die Formaldehydabspaltung im Harn betreffende Untersuchungen im wesentlichen zu denselben Ergebnissen gelangt, wie ich; doch meint er, Formaldehyd könne sich nicht in neutralen oder schwach sauren Harnen abspalten, während meine Versuche dartun, dass es nicht nur in schwach sauren und neutralen, sondern sogar in schwach alkalischen Harnen abgespalten werden kann. Der Grund mag sein, dass er augenscheinlich den grossen Einfluss der Temperatur auf die jedenfalls teilweise reversible Reaktion: Urotropin $\rightleftarrows$ Formaldehyd + Ammoniak nicht beachtet und infolgedessen die Formaldehydreaktionen nicht bei 37° ausgeführt hat.

Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

XV.

Aus dem Radium-Institut der Königlichen Charité
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. His).

Experimentelle Untersuchungen über die biologische Wirkung des Thorium X, insbesondere auf das Blut.

Von

Dr. **A. da Silva Mello** (aus Brasilien).

(Hierzu Tafel III.)

Einleitung.

Die ersten Mitteilungen über die Wirkung der strahlenden Energie auf die inneren Organe sind durchaus verwirrend. Während die Franzosen die verschiedensten Symptome wie Erbrechen, Durchfall, Koliken, Herzklopfen, Kopfschmerz, Schwindel usw. auf die Röntgenbestrahlung zurückführten und über Heilung der Lungenentzündung, Tuberkulose usw. durch die Wirkung der Strahlen berichteten, waren die Deutschen solchen Angaben gegenüber sehr skeptisch. Die Mitteilung Senns wurde in Deutschland direkt als amerikanischer Bluff aufgenommen. „Von einer Einwirkung von Röntgenstrahlen auf innere Organe war überhaupt ausserordentlich wenig die Rede; und doch sollte man erwarten, dass die alles durchdringenden Strahlen, die sogar die Haut an der Austrittsstelle zu verändern imstande sind, auch die Gewebe im Innern des Körpers nicht ganz unberührt lassen.“ Das war, wie Heineke hervorhob, zum Teil abhängig von „der tausendfältigen Erfahrung, die immer wieder gelehrt hat, dass Bestrahlungen auch von langer Dauer keine Erscheinungen hervorrufen, die auf eine Alteration innerer Organe zu beziehen wären. Würden auch innere Organe durch die Strahlen geschädigt oder sonstwie verändert, dann hätten eigentlich gerade die ersten Jahre der Röntgenära in der Medizin ausgiebige Erfahrung liefern müssen, weil man damals mit den Strahlen sehr sorglos umging und selbst stundenlange Exposition nicht scheute.“ Dass das Wachstum von niedrigen Tieren usw. stark beeinflusst werden konnte, war schon durch zahlreiche Versuche mit Radiumstrahlung erwiesen. Später wurde eine ganz ähnliche Wirkung auch für die Röntgenstrahlen festgestellt. Die erste gross angelegte Arbeit, die die Wirkung auf die inneren Organe berücksichtigte, stammt von Heineke her. Durch zahlreiche Versuche ist es ihm gelungen, eine enorme Empfindlichkeit des hämatopoietischen Apparates, besonders des lymphoiden Gewebes, festzustellen. Die Lymphozyten und das lymphoide

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Gewebe wurden durch Röntgenstrahlen fast explosionsartig vernichtet. Schon $2^1/_2$—3 Stunden nach der Bestrahlung begann die Zerstörung, die ihren Höhepunkt nach 6—8 Stunden erreichte, um nach 24 Stunden vollständig beendigt zu sein. Das lymphoide Gewebe konnte dadurch fast völlig verschwinden. Die Veränderungen am Knochenmark und an der Milzpulpa begannen dagegen erst später und erreichten den Höhepunkt erst kurz vor dem Tode des Tieres, zu einer Zeit, in welcher das lymphoide Gewebe schon wieder in Regeneration begriffen war. Aehnliche Vorgänge wurden auch von London, Bouchard, Curie, Aubertin u. a. bei der Radiumbestrahlung beobachtet. Bis zu dieser Zeit (1905) war von allen Seiten angenommen worden, dass die Tiere infolge der Hautläsionen zugrunde gingen. Auf Grund der Veränderungen der blutbildenden Organe und des klinischen Verhaltens der Tiere hat Heineke den Gedanken ausgesprochen, dass der Tod des Tieres vielleicht auch durch die Veränderungen an den inneren Organen herbeigeführt sein könnte, ohne dass die Hautläsion in Frage komme. Er hat hervorgehoben, dass schon am 2. und 3. Tage nach der Bestrahlung eine ganz bedeutende fortschreitende Gewichtsabnahme zu konstatieren war und dass die Tiere oft vor dem Eintritt einer Dermatitis starben. Worauf der Tod in solchen Fällen zurückzuführen war, liess Heineke unbeantwortet. Das Interessanteste war aber dabei, dass er den Zerstörungen der blutbildenden Organe keine letale Wirkung zuschrieb. Bei letzteren fand er Zeichen von Regeneration nicht nur bei denjenigen Tieren, die, wie er annimmt, an Dermatitis zugrunde gingen, sondern auch bei denjenigen, die vor dem Ausbruch der Hautläsionen starben. Heineke hat diese Beobachtungen nicht weiter verfolgt, und da das Verhalten des Blutes dabei nicht mit in Betracht gezogen wurde, waren weitere Schlüsse nicht möglich. Das Merkwürdigste ist, dass weitere Versuche in derselben Richtung bis jetzt noch nicht angestellt worden sind. Diese Angaben sind vereinzelte, in der Fülle der neuen Tatsachen verloren stehen gebliebene. Die neueren Forschungen mit den radioaktiven Substanzen haben auch viel dazu beigetragen, uns von solchen Problemen zu entfernen. Schon durch die innere Verabreichung solcher Mittel wurde die Rolle der Dermatitis mit einem Schlag beiseite geschoben und die Möglichkeit gegeben, die reine Wirkung der γ-Strahlen auf die inneren Organe zu studieren. Die ersten Versuche waren derart ausgefallen, dass man unmittelbar danach von einer einheitlichen Wirkung zu sprechen begann. Die pathologischen Veränderungen, die therapeutischen Wirkungen, alles war so gleichartig, dass überhaupt kein Zweifel mehr darüber bestehen konnte. Die Organotropie des Mittels war auch gewissermassen die Erklärung der autoptischen Befunde und der klinischen Symptome. Wir sind sozusagen in einem Gedankenzirkel eingeschlossen geblieben. Die Vorgänge, die sich in den hämatopoietischen Organen abspielten, traten so mächtig in den Vordergrund, dass alles, was daneben passierte, schwer oder unmöglich wahr-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zunehmen war. Es wäre z. B. von der allergrössten Wichtigkeit zu wissen, welche Bedeutung überhaupt den Veränderungen des Blutes und der hämatopoietischen Organe für das Leben und das Allgemeinbefinden der Tiere zuzuschreiben ist. Diese Fragen sind aber bis jetzt noch nicht Gegenstand einer eingehenden Forschung gewesen, obgleich von ihrer Beantwortung zum grössten Teil unser therapeutisches Handeln direkt abhängig ist.

Die bisherigen Untersuchungen sind meistens mit derartig grossen Dosen ausgeführt, wie sie niemals für die therapeutische Anwendung in Frage kommen werden. Die Tiere sterben unter einer solch brutalen Vergiftung, dass man daraus nur wenige klinische Schlüsse ziehen kann. Wir werden bald sehen, dass die bei solchen Fällen erhobenen pathologischen Veränderungen überhaupt nicht brauchbar sind, den Tod und das Verhalten der Tiere unter kleineren Dosen radioaktiver Substanzen zu erklären. Die erhobenen Befunde haben auch insofern geschadet, als wir dadurch gewissermassen unsere Aufmerksamkeit immer wieder auf einen und denselben Punkt zu richten gewöhnt haben. Heineke selbst ist von diesem Gedankengange fortgerissen worden. Kürzlich stellte er die Frage auf, ob durch intensive Bestrahlung in der menschlichen Therapie die bekannten Veränderungen an den inneren Organen nicht so gross werden können, dass Nebenwirkungen auftreten könnten. Dabei denkt er hauptsächlich an die hämatopoietischen Organe und zeigt noch, wie wenig Beachtung der systematischen Blutuntersuchung während der Behandlung geschenkt wird. In seiner letzten Arbeit gibt er auch an, dass die Empfindlichkeit der Lymphozyten den Strahlen gegenüber noch ausserordentlich viel grösser ist, als er früher angenommen hat. Durch eine ganz kurze direkte Bestrahlung der Darmwand und Milzfollikel (5 Sekunden! nur die Kapsel aufsetzen und wieder abnehmen) mit einer relativ sehr geringen Menge Radium (20 mg $RaBr_2$) konnte er weitgehende Zellzerstörungen hervorrufen. „Man wende nicht ein, dass sich die Resultate der Tierexperimente nicht auf den Menschen übertragen lassen. Die Reaktion der blutbildenden Organe ist beim Menschen ganz dieselbe wie beim Tier, nur bei gleich starker Strahlenquelle natürlich quantitativ geringer, schon wegen der grösseren Entfernung.“

Er vermutet auch, dass das Knochenmark auf eine viel geringere Strahlendosis reagiere, als man bisher angenommen hat, und verweist als Beispiel auf die Arbeit Wöhlers (Leukozytose durch einmalige Bestrahlung zu diagnostischen Zwecken). Als praktisches Ergebnis sieht er die Notwendigkeit fortlaufender Blutuntersuchungen bei der Anwendung grosser Strahlendosen an. Die Frage, ob die Zerstörung grosser Leukozyten- und Lymphozytenmassen für den Körper einen Schaden bedeute und ob diese Schädigung mehr als eine vorübergehende sei, betrachtet er als noch nicht beantwortet. Er findet aber, dass vielleicht ein Zusammenhang zwischen dem Röntgen- und Mesothoriumkater und der Zer-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

störung der Leukozyten existiere, da beide zeitlich zusammenfallen. Für viel wichtiger hält er aber die Frage nach einer dauernden Schädigung der Blutbildung. Obwohl nichts darüber bekannt geworden ist (gegenüber den negativen Resultaten von Aschoff, Krönig und Gauss betont er, dass das Knochenmark nicht mit untersucht wurde), ist er der Meinung, dass jedenfalls die Gefahren für das Blut und die hämatopoietischen Organe nicht sehr gross sein können, da bis jetzt keine klinischen Erfahrungen darüber vorliegen, obgleich diese Schädigungen als möglich anzunehmen sind, wie die Blutbefunde und Leukämien bei Röntgenologen und Radiologen zur Genüge zeigen. „Gefahren dieser Art schienen allerdings nur dann zu drohen, wenn der Körper jahrelang der Bestrahlung ausgesetzt wird, während dauernde Blutschädigungen den in kurzer Zeit applizierten Massendosen nicht zu folgen scheinen. Es ist ja auch verständlich, dass die jahrelange Einwirkung kleinster Strahlendosen auf die Blutkörperchenbildungsstätten leichter zu einer Reizwirkung und zur Hyperfunktion (Leukämie) oder zu einer Erschöpfung der leukozytenbildenden Tätigkeit (Leukopenie) führen wird, als eine einmalige, wenn auch tiefgreifende Zellzerstörung, die der Organismus vermutlich auszugleichen vermag. Doch wissen wir über diese Dinge noch herzlich wenig und die Mahnung zur Vorsicht scheint mir nicht unangebracht zu sein. Ich meine, dass diejenigen, die die Tiefentherapie mit enormen Strahlendosen in die Praxis einzuführen bemüht sind, eigentlich erst den Beweis liefern müssten, dass eine Schädigung der Blutbildung dabei nicht zu befürchten ist.“ Alle die von Heineke aufgeworfenen Bedenken und Mahnungen sind sicher von ausserordentlich grosser Wichtigkeit. Sie fassen aber nur einen Teil des Problems und lassen eine Menge wichtiger Tatsachen ausser acht, die unbedingt berücksichtigt werden müssen. Durch unsere Forschungen haben wir z. B. die enorm wichtige Feststellung gemacht, dass ziemlich grosse Dosen Thorium X das Blut derart schädigen können, dass es nicht mehr zur Norm zurückkehrt, obgleich die Tiere viele Wochen, ja selbst Monate noch leben können. Ob der Tod in letzter Linie in solchen Fällen auf die chronischen Blutveränderungen zurückzuführen ist, ist eine Frage, die wir mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit verneinen können. Wir werden z. B. sehen, dass bei unseren Versuchen der Tod des Tieres durch die Thorium X-Vergiftung zu einer Zeit einzutreten pflegt, in welcher der hämatopoietische Apparat schon völlig regeneriert und selbst in Hyperplasie geraten ist. Wir werden auch sehen, dass die leuko- und erythrozytären Apparate eine volle Funktion oder selbst eine Hyperfunktion zu leisten imstande sind, wenn der gesamte Organismus unter der Wirkung des Thoriums schwer leidet. Diese Tatsachen sind geeignet, das ganze Problem des Todes durch die Wirkung der radioaktiven Substanzen in ein anderes Licht zu rücken. Durch unsere Experimente ist es uns gelungen, die Dignität der Veränderungen des Blutes und der Blutbildungsstätten für

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

das Leben und das Allgemeinbefinden gewissermassen klarzulegen. Wir haben oben von einem geschlossenen Gedankenzirkel gesprochen. Wenn man keine Veränderungen an den blutbildenden Organen fand und weiter auch nichts oder fast nichts finden konnte, wie konnte man da schliessen, dass der Tod der Radioaktivwirkung zuzuschreiben war? Das war unverständlich und deswegen auch nicht leicht annehmbar. Wir werden sehen, dass unsere Experimente eine wesentliche Vertiefung in die Kenntnis der Wirkung der strahlenden Substanzen ermöglicht haben. Hier ist der Platz, auf eine Menge Tatsachen hinzuweisen, die in der Literatur verstreut vorliegen und die in Zusammenhang zu bringen sind mit alledem, was wir später anzuführen haben. Im Jahre 1907 hat Försterling auf dem Kongress der deutschen Röntgengesellschaft die interessante Mitteilung gemacht, dass durch Röntgenbestrahlung erhebliche Wachstumsschädigungen bei Tieren erzeugt werden konnten. Er berichtet z. B., dass durch partielle Bestrahlung von Körperteilen diese im Wachstum stark zurückblieben, so z. B. Extremitäten, die viel weniger sich entwickelten und deswegen viel kleiner wurden als die nicht bestrahlten. Dabei wurden alle Gewebe betroffen, die Knochen, die Muskeln, die Nerven. Dasselbe gilt für innere Organe, so konnte z. B. eine Niere unter der verderblichen Wirkung der Bestrahlung sich viel weniger entwickeln und deswegen kleiner bleiben als die andere nicht bestrahlte. Dabei waren keine groben Gewebsveränderungen in den Organen nachzuweisen. Bei der Bestrahlung von trächtigen Tieren wurden die Jungen teils totgeboren, andere starben bald nach der Geburt. Ueber ähnliche Resultate hat auch Max Cohn in derselben Sitzung berichtet. Er hat Kaninchen genommen, die von demselben Rammler zur selben Zeit gedeckt waren. Er bestrahlte den Kopf von einigen und liess eins unbestrahlt zur Kontrolle. „Die Tiere kamen zum richtigen Termin nieder. In den ersten 14 Tagen verhielten sich die Jungen der bestrahlten Muttertiere ebenso wie die der unbestrahlten. Von da an setzte bei den Jungen der bestrahlten Tiere eine enorme Wachstumshemmung ein, die jede Woche zunahm. Nach 7 Wochen war der Unterschied 1 : 3.“ London hat Kaninchen der dauernden Einwirkung der Radiumbestrahlung ausgesetzt. Die Tiere nahmen zuerst regelmässig zu, um nachher abzunehmen. Die Hautläsionen wurden immer grösser und die Kaninchen starben erst im 13. oder 14. Monat nach Beginn der Bestrahlung. Das weibliche Kaninchen wurde während der Zeit 3mal trächtig. Bei der Sektion wurden, ausser den Hautläsionen, ausgedehnte Veränderungen an Herz, Leber, Hoden, Nebenhoden, Ovarien, Niere, Milz festgestellt. In der Milz war der Pigmentgehalt stark vermehrt, die Follikel verkleinert und arm an Lymphozyten. Sehr beachtenswert sind die im Laboratorium Lazarus-Barlows durch Wedd und Russ und Chambers und Russ ausgeführten Versuche. „Es wurde gefunden, dass Zellen von Mäusekarzinom und Rattensarkom, die auf ein anderes Tier übertragen, sofort in gewohnter Weise weiter wachsen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

würden, sobald sie einer bestimmten Bestrahlung unterworfen wurden, in einem Stadium der Latenz verharren, das bis zu 80 Tagen anhalten kann. Während dieser Zeit sind die transplantierten Zellen mikroskopisch von den normalen Geschwulstzellen nicht zu unterscheiden, nur ihre Vermehrungsfähigkeit ist zur Zeit aufgehoben. Trotzdem ist Grund zur Annahme vorhanden, dass sie doch verändert sind, denn wenn sich das transplantierte Stück anfängt weiter zu entwickeln, so geschieht dies viel langsamer als bei normalen Zellen." Beachtenswert ist die Mitteilung Reifferscheids, „dass die nach einmaliger Bestrahlung von Mäusen einsetzende Wirkung auf die Ovarien nach 6 Monaten ausgesprochener war, wie bei den nach 1 Monat schon getöteten Kontrolltieren". Alles dies sind Tatsachen von enorm praktischer Wichtigkeit, insbesondere, weil sie in enger Beziehung zu therapeutischen Fragen stehen. Es besteht heute in der Therapie vielfach die Tendenz, die Neben- und Spätwirkungen immer mehr und mehr auf konkomittierende Ursachen zurückzuführen. Das kommt vielleicht daher, dass man die Hautschädigungen immer mehr in den Hintergrund zu schieben imstande ist, so dass man mit den neuen Apparaten und Röhren immense Dosen (innerhalb 8 Tagen 350—370 X auf eine Hautstelle) applizieren kann, ohne dabei die geringste Hautschädigung zu erzeugen zu brauchen (so pflegt z. B. nur eine vorübergehende Hautrötung einzutreten). Nach den Forderungen der Homogenbestrahlung darf man sogar, nach dem Vorschlag Dessauers, „den Organismus insgesamt unter die Wirkung der Strahlenenergie setzen". „Es gibt auch Röntgenologen, die die Ansicht vertreten, dass es für die filtrierte harte Strahlung überhaupt keine Erythemdose mehr gebe". Es scheint aber gerade das der Grund zu sein, unsere Aufmerksamkeit mehr auf die eventuellen inneren Schädigungen zu richten. Wir wissen z. B., dass Bleiblech die Haut vor Reaktionen schützt, dass man aber durch dasselbe Bleiblech die Knochen photographieren kann. Diesen Vorgang hat Holzknecht vor vielen Jahren als rätselhaft bezeichnet. Heute neigen, wie gesagt, viele dazu, die inneren Schädigungen fast als ausgeschlossen zu betrachten. Man glaubt z. B. dem Röntgenkater schon teilweise durch eine gute Ventilation des Röntgenzimmers vorbeugen zu können; man will die Diarrhöen und die Darmerscheinungen nur auf die mechanischen und thermischen Reize zurückführen, wie sie durch das wiederholte Aufsetzen des Tubus auf den Leib, das Entblössen von Körperteilen, das Liegen auf dem Bauche usw. entstehen. Im Gegensatz dazu und in Anbetracht der inneren Wirkungen warnen auch viele vor der Anwendung sehr grosser Dosen. Einige betrachten sogar den Röntgen- und Mesothoriumkater als etwas Bedenkliches und von den organischen Veränderungen herrührend. „Der Ausdruck ‚Röntgenkater' ist ein etwas burschikoses Wort für eine ernste, nicht zu unterschätzende Sache". Was die Darmsymptome anbetrifft, so muss man immer wieder an die Arbeiten von Régaud, Nogier und Lacassagne

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

erinnern, die schwere, ja lebensbedrohende Zerstörungen, besonders im Dünndarm bei Hunden durch X-Strahlung erzeugen konnten. Wie oft Diarrhöen und andere Darmerscheinungen in der menschlichen Therapie zur Beobachtung kommen, ist allgemein bekannt. Schon den ersten französischen Autoren waren solche Erscheinungen aufgefallen, die sie damals als „viszerale Anfälle" beschrieben. Hier muss auch hervorgehoben werden, dass durch die Einspritzung radioaktiver Substanzen ähnliche Symptome hervorgerufen werden können. Das Merkwürdigste dabei ist, dass sie besonders beim Menschen und beim Hunde aufzutreten pflegen. Man will sie durch die Ausscheidungsverhältnisse der Mittel erklären. Ein anderes Ding, das noch besonders beachtet werden muss, ist der Eintritt von Spätschädigungen, ja des Todes nach Tumorbestrahlungen. In solchen Fällen, wenn der Tumor unter Besserung des Allgemeinbefindens schon stark verkleinert oder selbst verschwunden ist, treten zuweilen erst nach einigen Wochen schwere Krankheitserscheinungen, die zum Tode führen können, auf. Meist werden dabei Fieber, Durchfälle, Kräfteverfall, ein der Kachexie ähnlicher Zustand beobachtet. Man nimmt an, dass diese Symptome durch die Resorption der eingeschmolzenen Geschwulstmassen hervorgerufen werden; es ist so „als könnte es vorkommen, dass diese Leute gewissermassen an ihrer Heilung zugrunde gehen". Diese Auffassung ist die im allgemeinen angenommene. Vor kurzem ist sie noch durch die Berichte von Aschoff, Krönig, Gauss, Wätgen, Schüler u. a. wesentlich gestützt worden. Vereinzelte Autoren haben noch Bedenken dagegen. Heineke z. B. will, wie wir schon erörterten, nicht viel aus den autoptischen Befunden Aschoffs schliessen, da das Knochenmark nicht mit untersucht wurde; Sippel wandte auch ein, dass diese Befunde kurze Zeit nach der Verabfolgung der Strahlen erhoben wurden, und dass erst notwendig ist, „solche bestrahlte Kranke lange genug am Leben zu erhalten, um eine nachteilige Spätwirkung nach jeder Richtung hin ausschliessen zu können". Wir sehen aus allen diesen Meinungsverschiedenheiten sowie aus den Ergebnissen experimenteller Versuche, dass diese Dinge nichts weniger als entschieden sind. Die Wichtigkeit der Probleme macht eine weitere, tiefere Erforschung notwendig. Die systematische Blutuntersuchung würde vielleicht die eigentliche Wirkung der Strahlen besser verfolgen lassen und könnte gewissermassen ein Kriterium liefern, um die Schädigungen durch die Strahlen von denen durch die Resorption zu trennen. Durch unsere Versuche mit Thorium X ist es aber möglich gewesen zu zeigen, dass dieses Kriterium nur ein lückenhaftes sein kann, weil, wie schon oben gesagt, die Tiere unter der Wirkung der radioaktiven Substanz sterben können, wenn sich das Blut und die blutbildenden Organe schon regeneriert haben. Durch die Befunde z. B. am Knochenmark ist es möglich, eine Thoriumvergiftung zu diagnostizieren, nicht aber eine solche auszuschliessen. Dass dasselbe für die Röntgenstrahlen gelten wird, ist als wahrscheinlich anzunehmen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Feststellung der Rolle, die das Blut und die hämatopoietischen Organe bei dem Tode und dem Allgemeinbefinden des unter einer radioaktiven Wirkung stehenden Tieres zu spielen haben, hat uns in der Kenntnis der Wirkung von der strahlenden Energie sicher ein Stück weiter gebracht. Die Rolle, die die anderen Organe dabei zu spielen haben, können wir vorläufig nicht beurteilen, da unsere Versuche in der Richtung noch nicht in allen Einzelheiten abgeschlossen sind. Würden wir aber nur negative Befunde zu konstatieren haben, so wäre es noch nicht möglich, daraus endgültige Schlüsse zu ziehen. Oft ist man klinisch und wahrhaftig tot, während man noch pathologisch-anatomisch das Recht hätte zu leben und gesund zu sein. Die histologischen Untersuchungen sind sozusagen noch in ihrer Kindheit; bei einer grossen Zahl tödlicher Vergiftungen sind wir nicht imstande, anatomisch auch nur das Geringste ausfindig zu machen. Dass dies auch für die radioaktiven Substanzen der Fall sein könnte, wäre an sich nicht verwunderlich. Wir haben es da wahrscheinlich nicht mehr mit pharmakodynamischen Wirkungen zu tun. Die verabreichten Mengen sind so winzig klein — man denke z. B. dass ein zehntausendstel Milligramm Thorium X tödlich wirkt —, dass man nur eine strahlende Wirkung, eine Wirkung durch Aetherwellen annehmen kann.

Was unsere Arbeit anbetrifft, so haben wir die Versuche in vier Gruppen geteilt. Am Ende eines jeden Teiles wurden partielle Schlüsse gezogen, die zuletzt zusammengefasst worden sind. Oft sind wir auf verschiedenen Wegen zu demselben Resultat gekommen. Durch unsere Experimente haben wir die Ueberzeugung gewonnen, dass alles Widersprechende über die Wirkung der radioaktiven Substanzen auf den tierischen Organismus hauptsächlich daher kommt, dass meistens viel zu wenig Versuche angestellt werden. Es ist eine allgemein bekannte Tatsache, dass oft auf ein und dieselbe Wirkung die Kaninchen z. B. höchst verschieden reagieren. Wir haben es da mit höchst launenhaften, mit höchst labilen und individuellen Reaktionen zu tun. Der biologische Determinismus ist da fast immer schwer und oft auch unmöglich zu finden. Die Verschiedenheit der Individualität spielt zwischen Ursache und Wirkung eine so wichtige Rolle, dass uns der ganze Zusammenhang verloren geht. Um nur ein Beispiel anzuführen, so sehen wir schon normalerweise die roten Blutkörperchen von weniger als 4 Millionen bis über 7 Millionen von Individuum zu Individuum schwanken. Wir sehen auch bei denselben Individuen physiologische Schwankungen von über einer Million. Das sind aber keine Zufälligkeiten, das muss seinen biologischen Grund haben. Die Verschiedenheit der Reaktion unter ein und derselben Wirkung kann also auch kein Zufall sein. Sie ist begründet in der Verschiedenheit der Individualität. Seit langem wissen wir, dass die Zufälligkeiten und Widersprüche nichts anderes sind als die Un-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

kenntnis der bedingenden Ursachen. Die Kaninchen sind untereinander höchst verschieden. Um feine Reaktionen bei ihnen zu studieren, muss man unbedingt die Experimente sehr zahlreich und sehr verschieden anstellen. Das gilt vielleicht namentlich für das Blut. Gerade hier können wir besonders leicht die Individualität studieren; oder ist überhaupt das Blut nicht einer der individualisiertesten Teile des Organismus? Das geht aus allen serologischen Untersuchungen hervor, die auch geeignet sind, uns zu zeigen, wie grob und oberflächlich wir überhaupt durch unsere morphologischen Befunde urteilen. Es ist vielleicht so, als wenn wir die Gicht nur durch die Tophi oder den Anfall feststellen würden. Mehrmals sind wir zu ganz merkwürdigen Resultaten gekommen. Auf solchen abweichenden Resultaten haben wir Hypothesen und Theorien aufgebaut und oft hat auch eine Wiederholung oder eine Kontrolle der ersten Versuche diese Hypothese oder Theorie bestätigt. Bald nachher häuften sich aber die Widersprüche und der ganze Zusammenhang ging verloren. Man lernt dabei vorsichtig und weniger schlussbegierig zu sein. Aus diesem Grunde sind viele unserer Experimente nicht brauchbar. Sie sind nicht zahlreich und eindeutig genug. Andere haben einen Wert nur, um Widersprüche hervorzuheben.

Vorbemerkungen.

Bei allen unseren Versuchen wurde das Thorium X subkutan unter die Rückenhaut eingespritzt. Es wurde immer sehr stark mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, so dass selbst bei den kleinsten Dosen mehrere Kubikzentimeter injiziert wurden. Die Injektionsstelle wurde nachher gründlich massiert. Die beiden Massnahmen sollten der Bildung eines Thoriumdepots vorbeugen und die schnelle Resorption des Mittels fördern. Die Dosierung wurde nach der Fabriktabelle genommen oder durch den Radiologen des Instituts, Herrn Dr. Herschfinkel, ausgeführt und kontrolliert. Bei unseren Angaben haben wir einfach die Thoriumdosen als $RaBr_2$-Aequivalent ausgedrückt. Alle Tiere lebten unter gleichen äusseren Bedingungen. Die Hämoglobinbestimmung wurde immer mit demselben Sahlischen Apparat gemacht, die Leukozyten- und Erythrozyten ungefähr um dieselbe Tageszeit ausgeführt, um bestimmte physiologische Schwankungen möglichst auszuschliessen. Wenn eine Injektion und eine Zählung an demselben Tage ausgeführt wurde, wurde die Zählung immer vor der Injektion gemacht.

I. Teil.

Kaninchen, die nur einmal eingespritzt wurden.

Je nach der Grösse der eingespritzten Thorium X-Dosis und deswegen auch nach der Zeit, die bis zum Tode des Tieres verflossen war, können wir die Tiere in zwei Gruppen einteilen. Bei der einen haben wir es mit akuten, schnell tödlich verlaufenen Vergiftungen zu tun, bei

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

der anderen dagegen mit langdauernden, chronischen und eventuell gleichfalls tödlich endenden Schädigungen.

A. Akute tödliche Vergiftungen.

Kaninchen Nr. 3.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,225 mg	1	1130	70	5 500 000	5400
	4	1010	63	5 400 000	760
	5	980	62	5 500 000	700
	7	860	58	5 100 000	400
	8	†			

Sektion: Die Milz verkleinert, das Knochenmark tief dunkelrot, weich, leicht zerreissbar. Im Magendarmkanal keine Blutungen, nur die mesenterialen Gefässe stark injiziert.

Mikroskopische Untersuchung.

Enorme Zerstörung im Knochenmark. Die charakteristischen weissen Elemente ungeheuer stark reduziert. Das Stützgewebe deutlich hervortretend und von Blutungen durchsetzt. Bei den übrig gebliebenen Zellen fand man, abgesehen von den bindegewebigen Elementen, relativ viele Myelozyten und polymorphkernige Leukozyten. Bei vielen Zellen war der Kern pyknotisch, geschädigt, im Zerfall begriffen. Es waren auch reichliche Phagozyten voll von Chromatinkügelchen zu finden. Die Riesenzellen — das sei besonders hervorgehoben —, waren zahlreich vorhanden und viele sahen durchaus normal aus. Die kernhaltigen roten Blutkörperchen waren ebenfalls sehr zahlreich. Besonders bei den Abstrichpräparaten konnte man viele typische Mitosen und Amitosen beobachten. Die Erythrozyten durchaus normal.

Milz: Gewaltige Zerstörung des Milzparenchyms. Durch Blutungen und Zellvernichtung war die histologische Struktur des Organs zum Teil fast verloren gegangen. Der Zellgehalt der Pulpa vermindert. Die Lymphfollikel noch als solche deutlich zu erkennen und zum Teil aus typischen zahlreichen Lymphozyten gebildet. Die Blutungen waren meistens perifollikulär und schonten gewissermassen die Follikel. Keine besondere Pigmentierung.

Die anderen Organe wurden nicht untersucht.

Kaninchen Nr. 8.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,15 mg	1	810	70	6 000 000	9120
	4	760	61	5 600 000	1200
	7	680	†		

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Ungeheure Zellzerstörungen; die weissen Elemente auf ein Minimum reduziert, vielfach Karyorrhexis, Pyknose und Mitosen. Viele Phagozyten voll von Chromatinkugeln. Die Kapillaren prall mit Blut gefüllt. Enorme Blutungen. (Siehe Figur 1.)

Milz: Die Hauptveränderungen spielen sich in der Pulpa ab; an einigen Stellen sind die Pulpazellen fast gänzlich verschwunden, das Stützgewebe tritt stark hervor. Blutungen. Die Lymphfollikel deutlich erkennbar und sehr reich an Lymphozyten, davon viele in Pyknose begriffen (s. Figur 2).

Wir haben es in diesen Fällen mit der oft beschriebenen Thorium X-Vergiftung zu tun. Im grossen und ganzen bestätigen unsere Befunde die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zahlreichen experimentellen Angaben, die in der Literatur bis jetzt darüber vorliegen. Wir publizieren aber die Fälle, um einige Daten besser festzulegen. Zuerst machen wir darauf aufmerksam, dass die Tiere zu einer Zeit gestorben sind, in welcher enorme Schädigungen an den hämatopoietischen Organen zu finden waren. Einen Zusammenhang zwischen diesen Schädigungen und dem Tod der Tiere anzunehmen, liegt selbstverständlich ganz nahe, einmal, da sie die augenfälligsten und weitgehendsten zu sein pflegen. Das ist übrigens eine Annahme, die man schon seit den ersten Versuchen mit Röntgenbestrahlung immer und immer wieder bestätigt gefunden hat, und für welche stets neue Stützen beigebracht wurden. Wie schon früher gesagt wurde, ist es durch unsere Versuche gelungen, diesen Zusammenhang, wenigstens was das Thorium X anbetrifft, für eine sehr grosse Reihe von Fällen, ja vielleicht für alle Fälle, als falsch zurückzuweisen. Vorläufig möchten wir nur auf einige von anderer Seite erhobene Befunde zurückgreifen. Besonders durch die mit übertödlichen Dosen Thorium X ausgeführten Versuche Pappenheims und Pleschs wurde festgestellt, dass der Tod der Tiere meistens eintrat, wenn das Knochenmark derart zerstört war, dass man überhaupt fast nichts mehr von Knochenmarkselementen finden konnte, und wenn eine vollständige oder fast vollständige Entvölkerung des Blutes an Leukozyten eingetreten war. Dass ein ähnlicher Befund auch nach Einwirkung intensiver Röntgenbestrahlung zu beobachten ist, ist eine allgemein bekannte Tatsache. In unseren Fällen waren freilich die Zerstörungen der blutbildenden Organe und die Leukopenie ungeheuer gross, man konnte aber im Knochenmark noch viele normale Myelozyten und viele normale polymorphkernige Leukozyten finden und die Zerstörungen der Lymphfollikel der Milz waren eigentlich als gering zu betrachten. Im Knochenmark waren auch viele Zellen im Proliferationszustande mit typischen karyokinetischen Bildern zu beobachten. Man hatte direkt den Eindruck, als ob neben den Vernichtungsvorgängen sich auch Regenerationsprozesse abspielten. Daraus können wir die wichtigen Schlüsse ziehen, dass die Tiere bis zu einer absoluten Zerstörung des Knochenmarks mit totaler Leukozytenlosigkeit des Blutes am Leben bleiben können, dass sie aber auch schon sterben können, wenn derartige Läsionen noch nicht so weit fortgeschritten sind und eine Entvölkerung des Blutes an Leukozyten noch nicht stattgefunden hat. Es geht auch daraus hervor, dass die Tiere sterben können, wenn man deutliche Zeichen von Regeneration an den hämatopoietischen Organen feststellen kann. Ob diese Regenerationsvorgänge als eine Folge der Zerstörungsprozesse zu betrachten sind, oder ob sie zu den normalen Vorgängen am Knochenmark gehören, die sich trotz der tödlichen Vergiftung erhalten oder fortgesetzt haben, muss dahingestellt bleiben. Die merkwürdige Tatsache bleibt aber bestehen, dass man bei den charakteristischen Knochenmarkselementen typische karyokinetische Bilder finden kann, wenn sich daneben die intensivsten Zerstörungen geltend machen,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und wenn der Organismus noch unter der direkten Wirkung des Thorium X steht. Das sind sicher Tatsachen, die die grösste Beachtung verdienen und die mit den jetzigen Theorien über die Wirkung der radioaktiven Substanzen schwer in Einklang zu bringen sind.

Hier müssen wir noch auf die in der Milz gefundenen Veränderungen unsere Aufmerksamkeit lenken. In Anbetracht der bekannten Röntgenstrahlenwirkungen und der von allen Seiten betonten Aehnlichkeit der Wirkung der X-Strahlen und der radioaktiven Substanzen, wären hier freilich andere Läsionen zu vermuten. Das ist auch schon früher Pappenheim und Plesch aufgefallen. Die relative Integrität der Lymphfollikel würde hier nicht nur für eine besondere Resistenzfähigkeit der Lymphozyten sprechen, sondern auch einen wesentlichen Unterschied zwischen der Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen einerseits und des Thorium X andererseits erweisen. Das sind aber Dinge, die nicht so leicht entschieden werden können und die eine weitgehende und genaue Erforschung verlangen. Durch unsere Experimente ist es uns gelungen, diese Frage in dem obigen Sinne zu lösen, d. h. einen radikalen, ja einen gegensätzlichen Unterschied zwischen der Wirkung der Röntgen- und Radiumstrahlen und des Thorium X auf die hämatopoietischen Organe festzulegen. Darauf werden wir später noch eingehend zurückkommen. Ein anderer Befund, der etwas Abweichendes an sich trägt, ist der, der bei den Riesenzellen erhoben worden ist. Wir haben gesehen, dass sie bei dem einen Kaninchen sehr zahlreich und zum Teil ganz normal zu finden waren. Dies in Verbindung mit Befunden, die wir in anderen Fällen und unter anderen Bedingungen erhoben haben, hat uns gezeigt, dass sie nicht so empfindlich dem Thorium X gegenüber zu sein scheinen, wie von anderen Autoren angegeben wird (vgl. Figuren 2, 5 und 6).

Ein anderer Punkt, der noch hervorgehoben werden muss, ist das Verhalten der roten Blutkörperchen. Hier liegen zum erstenmal genaue Angaben darüber vor. Pappenheim und Plesch konnten keine deutlichen Veränderungen konstatieren, obgleich sie nur mit tödlichen und übertödlichen Dosen gearbeitet haben. Ihre Resultate sind aber nicht einwandsfrei, zumal da Auszählungen nicht vorgenommen wurden. Bald darauf haben Hirschfeld und Meidner über abweichende Ergebnisse berichtet, indem sie durch tödliche Dosen eine Abnahme des Hämoglobins und auch der Erythrozytenzahl feststellen konnten. Aehnliche Befunde sind später auch von Arneth angegeben worden, obgleich er keine tödlichen Dosen verabreicht hat. Seine Angaben sind aber ebenso wie die Pappenheims und Pleschs lückenhaft, weil sie nur auf die Farbe des Bluttropfens und auf Abstrichpräparate basiert waren. Unsere Fälle sind dagegen geeignet zu zeigen, dass ein Tier in Wirklichkeit durch eine akute Thorium X-Vergiftung sterben kann, ohne dass dabei die Erythrozyten an Zahl abnehmen. Wie dieses Verhalten überhaupt zu verstehen ist, werden wir später sehen. Im Gegensatz zu den Erythrozyten stand das Verhalten des Hämoglobins, das stark abnahm.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Das scheint übrigens ein konstanter Vorgang bei der rapiden, tödlichen Thorium X-Wirkung zu sein. Der enorme Gewichts- und Leukozytenabsturz gehört zu den klassischen Symptomen der Thoriumvergiftung. Darauf werden wir noch oft zurückzukommen haben.

B. Chronische Vergiftungen.

Die chronische Vergiftung, oder besser gesagt, die chronische Schädigung durch das Thorium oder durch irgend eine strahlende Wirkung muss unbedingt als eines der wichtigsten Probleme der Radiobiologie betrachtet werden. Abgesehen von einigen alten Arbeiten über Röntgenbestrahlung und vereinzelten beiläufigen Bemerkungen in Protokollen von Versuchen, die mit radioaktiven Substanzen ausgeführt wurden, ist in der Richtung so wenig erforscht, dass man die Frage aufwerfen könnte, ob es überhaupt eine solche Schädigung gibt, d. h. ob ein Tier beispielsweise durch eine einzige Thorium X-Dosis derart geschädigt werden kann, dass es sich davon nicht mehr erholt, trotzdem es daran nicht unmittelbar zugrunde geht. Wir haben versucht, durch zahlreiche Experimente dieser Frage näher zu kommen. Als besonders geeignete Vergleichsobjekte haben wir grosse Rattenstämme gewählt, bei welchen ein Teil der Jungen eingespritzt wurde, während der andere als Kontrolle dienen sollte. Dabei stellte sich aber die enorme Schwierigkeit der richtigen Dosierung heraus. Wurde die Injektion zu gross gewählt, so starben die Tiere innerhalb kurzer Zeit; war sie dagegen nicht gross genug, so wurde sie von allen Tieren gut überstanden und in beiden Fällen war ein Vergleich unmöglich. Die Schwierigkeit kommt daher, dass die obere Grenze der nicht tödlichen Menge ganz nahe der unteren Grenze der letalen Dosis liegt. Eine Dosis, die scheinbar gut überstanden wird, ist nicht viel kleiner als eine solche, die sicher innerhalb kurzer Zeit tödlich wirkt. Bei den Ratten, die wir gewählt haben, war dieser Unterschied höchst minimal, weil sie noch ganz jung waren. Man muss dazu noch die verschiedene Empfindlichkeit der verschiedenen Stämme berücksichtigen, um alle Schwierigkeiten zu ermessen, die daraus entstehen können. Bei folgendem Stamm haben wir es direkt mit einem Glücksfalle zu tun.

	17. 10.	14. 11.	21. 11.	28. 11.	12. 12.	16. 1.	21. 1.	26. 1.
Ratte Nr. 1 (injiziert) . .	0,0002 T. X	0,0002 T. X	0,002 T. X	—	—	—	—	†
Gewicht	24 g	28 g	36 g	34 g	36 g	42 g	—	
Ratte Nr. 2 (nicht injiziert)	—	—	—	—	—	—	—	—
Gewicht	24 g	28 g	37 g	41 g	36 g	56 g	—	—
Ratte Nr. 3 (injiziert) . .	0,0002 T. X	0,0002 T. X	0,002 T. X	—	—	—	†	
Gewicht	25 g	29 g	35 g	37 g	30 g	38 g		
Ratte Nr. 4 (nicht injiziert)	—	—	—	—	—	—	—	—
Gewicht	25 g	28 g	35 g	38 g	36 g	51 g	—	—
Ratte Nr. 5 (injiziert) . .	0,0002 T. X	0,0002 T. X	0,002 T. X	—	—	—	†	
Gewicht	26 g	29 g	32 g	30 g	30 g	31 g		
Ratte Nr. 6 (nicht injiziert)	—	—	—	—	—	—	—	—
Gewicht	26 g	29 g	38 g	44 g	45 g	71 g	—	—

Die drei nicht injizierten haben weiter gelebt und sich normal entwickelt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die klinische Beobachtung stimmt in höchstem Masse dazu, dass wir es in diesen Fällen mit einer chronischen Thorium X-Schädigung zu tun haben. Alle Tiere haben zusammen unter gleichen äusseren Bedingungen gelebt. Wir sehen alle eingespritzten Tiere sich langsam entwickeln und frühzeitig sterben, während daneben alle nicht behandelten sich normal entwickeln und am Leben bleiben. Der Umstand, dass die Tiere erst zwei Monate nach der Einspritzung starben, zeigt, dass der Tod nicht einer direkten Thorium X-Einwirkung zuzuschreiben ist. Ob er aber in den Fällen überhaupt als eine Folge der Thorium X-Einwirkung zu betrachten ist, kann in Anbetracht der kleinen Zahl der Tiere sowie dem Fehlen der mikroskopischen Untersuchungen nicht mit absoluter Sicherheit entschieden werden[1]). Erst eine grosse Menge Beobachtungen, die wir noch auszuführen haben, gestattet uns hier auf eine Thorium X-Wirkung zu schliessen. Alle diese Versuche bestätigen sich gegenseitig. Hier wäre auch noch besonders auf die Versuche Hertwigs hinzuweisen, der durch Bestrahlung eine Wachstumshemmung, eine Verlangsamung des Furchungsprozesses von befruchteten Amphibieneiern mit einem frühzeitigen Tode der Embryonen hervorrufen konnte.

Es ist von allergrösster Wichtigkeit zu wissen, wie in unseren Fällen der Mechanismus der Schädigung oder des daran geknüpften Todes sich vollzogen hat. Besonderes Interesse muss dabei das Verhalten des Blutes und der blutbildenden Organe erregen. Folgende Fälle werden viel Wichtiges zu dem Verständnis all dieser Fragen beibringen.

Kaninchen Nr. 2.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,225 mg	1	1680	65	5 700 000	6800
	4	1630	63	5 300 000	2400
	7	1480	62	5 200 000	1500
	11	1280	64	5 300 000	1700
	14	1270	60	5 000 000	2500
	21	1380	54	4 800 000	3200
	28	1250	45	4 700 000	4600
	33	1320	50	4 800 000	4300
	39	1470	45	4 000 000	3300
	42	1370	45	4 800 000	3700
	49	1450	50	4 000 000	3200
	55	1260	43	4 000 000	3900
	62	—	—	—	5400
	67	1160	44	4 800 000	2900
	74	980	45	4 200 000	2800
	74	†			

Wir haben es da mit einem ganz eigenartigen bis jetzt unbekannten Befunde zu tun. Wir sehen, wie intensiv, wie langdauernd die Wirkung des Thorium X überhaupt sein kann. Das überschreitet alle Vermutungen

1) Die mikroskopischen Untersuchungen konnten nicht ausgeführt werden, weil die gestorbenen Tiere sofort von den noch lebenden aufgefressen wurden.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und zeigt wie kompliziert die biologischen Wirkungen der radioaktiven Substanzen sich gestalten. Die langdauernde Verfolgung der Leukozytenzahlen lässt keinen Zweifel übrig, dass das Tier während der ganzen Zeit unter der Wirkung des Thoriums gelitten hat.

Aus dieser Beobachtung geht deutlich hervor, dass das Thorium eine Vergiftung mit chronischem Verlauf zu erzeugen imstande ist. Wir sehen, dass der Tod des Tieres erst fast 3 Monate nach der Thoriumeinspritzung eingetreten ist, also zu einer Zeit, zu der der Organismus seit Monaten frei von radioaktiven Substanzen war. Wir erkennen daraus, dass der Organismus derart geschädigt war, dass er sich überhaupt nicht mehr erholen konnte. Wir haben es da mit keiner direkten Wirkung des Thorium X zu tun. Das ist das Wichtigste. Worauf in letzter Linie der Tod der Tieres zurückzuführen sei, mag dahingestellt bleiben. Wenn er eine Folge der Thorium X-Wirkung wäre (und das ist das Wahrscheinlichste), so wäre es am nächstliegendsten anzunehmen — nach alledem, was wir vom Thorium X wissen —, dass die hämatopoietischen Organe derart zerstört waren, dass eine vollständige Regeneration überhaupt nicht mehr eintreten konnte. Den Tod im Zusammenhang mit solchen Veränderungen zu bringen, wäre auch selbstverständlich. Das wäre an sich sehr wichtig festzustellen, weil wir auch vielfach gewöhnt sind, von plötzlichen Vernichtungen und rapiden Regenerationen der blutbildenden Organe zu hören. Der Umstand, dass ein Tier nach einer gewaltigen Zerstörung der hämatopoietischen Organe noch fast 3 Monate leben konnte, dass es während der ganzen Zeit der direkten Thoriumwirkung am Leben blieb und erst lange nachher starb, dies alles mit einer unvollständigen Regeneration, mit einer Erschöpfung des Knochenmarks in Zusammenhang zu bringen, würde jedenfalls einen eigenartigen biologischen Vorgang zeigen. Die Dinge liegen aber keinesfalls so. In dem Fall konnten wir eine vollständige Regeneration, ja eine Hyperplasie des Knochenmarks feststellen. Das Protokoll der mikroskopischen Untersuchung lautet folgendermassen:

Knochenmark: Sehr starker Zellenreichtum. Die weissen Zellen so dicht zusammengedrängt, wie bei einem ganz jungen Tiere. Das Mischverhältnis der Elemente durchaus normal. Abnorm nur eine starke Hyperämie und das Auftreten eines gelblichen feingranulierten Pigments. In den Abstrichpräparaten grosse Mengen von Erythroblasten, bei vielen Amitosen zu finden (s. Figur 3).

Milz: Anämisch, die Bluträume fast leer. Der Zellgehalt der Pulpa und der Lymphfollikel geringer als normal. Die Kapsel gewellt, verdickt, das Bindegewebe vermehrt. Sonst das Bild einer Pigmentmilz.

Worauf die monatelang dauernde Leukopenie zurückzuführen sein könnte, ist uns nicht möglich gewesen festzustellen. Die Vermutung einer Atrophie des Knochenmarks konnte jedenfalls widerlegt werden. Wie sie in Verbindung mit der Hyperplasie der weissen Elemente zu bringen ist, ist ebenfalls nicht leicht zu verstehen. Dass die beiden Dinge aber vereinbar sind, ist von ausserordentlich grosser Wichtigkeit zu wissen, be-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sonders wenn wir es mit der vernichtenden Wirkung von Knochenmarksgiften zu tun haben. Der histologische Befund ist auch geeignet, zu zeigen, dass eventuell eine Leukopenie fehlen könnte, wenn der Organismus unter einer schädigenden aktinischen Wirkung leidet. Wir werden sehen, dass in Wirklichkeit die Vorgänge sich so abspielen können, und ferner, dass ein Tier unter der Wirkung des Thorium X sterben kann, wenn die Leukopenie schon verschwunden und die Leukozytenzahl zu der normalen Höhe zurückgekehrt war, und wenn die blutbildenden Organe schon vollständig regeneriert oder selbst in Hyperplasie geraten waren. Wir werden auch sehen, dass ein Tier eine akute Thorium X-Vergiftung durchmachen kann, ohne dass überhaupt eine Leukopenie zustande kommt. In dem Fall verdient noch das Verhalten der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins eine besondere Beachtung. Wir konstatieren, dass sie während der ganzen Zeit sehr wenig gelitten haben. Die Veränderungen sind so minimal, dass man sie zwanglos als eine Stallanämie erklären könnte. Diese Feststellung in Verbindung mit der Beobachtung der vorigen akut tödlich vergifteten Tiere würde auf eine grosse Resistenz der Erythrozyten schliessen lassen. Wir haben besondere Versuche angestellt (s. den letzten Teil der Arbeit), um das Verhalten der Erythrozyten dem Thorium X gegenüber näher zu studieren. Aus diesen, wie überhaupt aus allen Versuchen geht hervor, dass das Thorium X keine einheitliche Wirkung besitzt. Die Vorgänge im Blut und in den blutbildenden Organen sind verschieden und ausserordentlich individuell; die Dosierung braucht dabei keine Hauptrolle zu spielen. Bei einigen Tieren ist das erythrozytäre System besonders empfindlich. Eine Thorium X-Schädigung kann eventuell nur durch eine Anämie zum Ausdruck kommen. Diese Anämie oder die Leukopenie oder ein Gewichtsverlust sind aber keine konstanten Symptome. Die drei können fehlen, es kann aber auch jedes allein für sich in Erscheinung treten oder mit den andern kombiniert sein. Wir werden auf diese Dinge noch einzugehen haben. In diesem Falle muss noch besonders hervorgehoben werden die starke Pigmentierung der Milz und das reichliche Auftreten von amitotischen Bildern bei den Erythroblasten des Knochenmarks. Auch darauf werden wir noch zurückkommen. Folgende Fälle sind vorläufige Mitteilungen zu dem besonderen Verhalten der roten Blutkörperchen (s. nebenstehende Tabelle: Kaninchen Nr. 9).

Sektion: Alle Organe anämisch. Das Knochenmark weicher, rötlicher als normal. Milz verkleinert. Vereinzelte kleine Leberabszesse mit Coccidieneiern. Im Peritoneum vereinzelte kleine Zysten.

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Ungeheurer Zellenreichtum. Die Zellen liegen so ausserordentlich dicht zusammengedrängt, dass die Fettareolen gänzlich verschwunden sind. An der Hyperplasie nehmen alle Knochenmarkselemente teil. Die polymorphkernigen Leukozyten, die Myelozyten und die Erythrozyten sehr reichlich vorhanden, die Riesenzellen auch stark vermehrt. Keine abnorme Pigmentierung. Sonst nur eine deutliche Hyperämie und kleine Blutungen zu konstatieren.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Milz: Der Zellgehalt der Pulpa und der Lymphfollikel viel kleiner als normal. Das Stützgewebe der Pulpa tritt deutlich hervor. Die Follikel noch zu erkennen, aber derart zellarm, dass sie fast verschwunden sind. Keine Hyperämie, keine Blutungen, keine abnorme Pigmentierung.

Kaninchen Nr. 9.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,16 mg	1	1250	—	—	—
	7	1050	60	6 800 000	1600
	9	980	65	6 400 000	2400
	12	950	30	3 200 000	1840
	15	1000	25	2 400 000	2740
	20	1000	25	3 200 000	5100
	23	1000	25	3 200 000	5500
	29	1150	30	3 200 000	7600
	34	1030	30	2 400 000	8900
	37	1010	35	3 200 000	7640
	44	930	—	2 400 000	7500
	46	†			

In diesem Falle sehen wir eine intensive Wirkung auf die roten Blutkörperchen. Sie tritt nicht unmittelbar nach der Thorium X-Einverleibung ein, sondern erst 10—12 Tage nachher, also, wenn die Thoriumaktivität schon fast ganz abgeklungen war. Das Interessanteste ist dabei noch, dass die Erythrozytenzahl und das Hämoglobin dauernd vermindert bleiben und sich überhaupt nicht mehr regenerieren, trotzdem man eine gewaltige Knochenmarkhyperplasie konstatieren kann. Der Umstand, dass diese Hyperplasie auch die weissen Elemente betrifft und doch keine Hyperleukozytose zu finden war, ist beachtenswert. Ob die Veränderungen der roten Blutkörperchen mit der Wirkung des Thorium X in Zusammenhang zu bringen sind oder nicht, ist an der Hand nur eines solchen Falles unmöglich zu entscheiden. Eine Menge klinischer Tatsachen lassen aber keinen Zweifel übrig, dass der Vorgang von der Thorium X-Wirkung abhängig ist. Der Fall ist keine Ausnahme. Mehrere Forscher haben schon ähnliche Befunde erhoben und wir selbst haben mehrere solcher Fälle beobachten können. Wir müssen auch bedenken, dass die Schädigung der roten Blutkörperchen zu einer Zeit eintrat, zu welcher man sie durch die Thorium X-Wirkung zu finden pflegt. Die Hyperplasie des Knochenmarks sowie die Veränderungen der Milz zeigen auch, dass das Tier noch bei seinem Tode unter indirekten Wirkungen des Thorium stand. Das sind aber Sachen, die wir erst später auseinanderzusetzen haben. Es wäre auch die Annahme naheliegend, dass in unserem Fall die Anämie sich vielleicht durch die in der Leber und im Peritoneum gefundenen Parasiten erklären lassen würde. Zwischen beiden Dingen besteht aber kein ursächlicher Zusammenhang. Wir haben wiederholt Fälle beobachtet, in welchen das Lebergewebe durch eine enorme Menge von Abszessen auf ein Minimum reduziert war oder wo das Peritoneum von Zysten dicht

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

durchsetzt war, Veränderungen, durch welche wahrscheinlich die Tiere zugrunde gegangen waren, und trotzdem konnten wir niemals in solchen Fällen eine Verminderung des Hämoglobins oder der Erythrozytenzahl konstatieren.

Als Beispiel sei folgender Fall angeführt, bei welchem die Leber dicht von Abszessen mit Parasiteneiern durchsetzt war.

Kaninchen Nr. 14.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,1 mg	1	—	—	—	—
	4	1420	65	6 400 000	5300
	10	1380	65	6 400 000	3600
	11	†			

Dafür, dass bei dem Kaninchen Nr. 9 die Anämie nicht auf die Parasiten zurückzuführen ist, spricht auch der Umstand, dass die Veränderungen fast plötzlich innerhalb 3 Tagen eingetreten sind. Dies und der Befund bei anderen Tieren lässt auch die sogenannte Stallanämie ausschliessen. Das Merkwürdigste dabei ist, dass auch das erythropoietische System dauernd geschädigt bleibt, während das leukozytäre sich regeneriert und hyperplastisch wird. Wir müssen ausserdem annehmen, dass die Schädigung des erythropoietischen Systems nicht durch eine direkte Wirkung des Thorium X entstanden ist. Wir werden später sehen, dass, wenn der Organismus unter der giftigen Wirkung des Thorium X leidet, das erythrozytenbildende System normal funktionieren oder selbst eine Ueberfunktion entfalten kann. Die Veränderungen, wie die unseres Falles, müssen als indirekte betrachtet werden. Das Thorium schädigt den Organismus und erst diese Schädigungen erzeugen die Anämie. Dass aber eine besondere Labilität, eine grössere individuelle Empfindlichkeit des erythropoietischen Systems der verschiedenen Tiere dabei noch eine grosse Rolle spielt, darauf wurde schon früher hingewiesen. Es ist dieselbe Tatsache, die seit langem für die Leukozyten bekannt war und die nicht nur bei Tieren, sondern auch bei Menschen oft festzustellen ist. Die biologische Analyse unseres Falles liefert auch gewissermassen eine experimentelle Grundlage zu dem Verständnis der Entwicklung von Anämien bei der Behandlung von Leukämien, Tumoren usw. mit strahlender Energie. Dass zuletzt die Leukämie der Behandlung gegenüber sich als refraktär erweist, während dagegen die Anämie Fortschritte macht, ist auch aus dem mikroskopischen Befunde am Knochenmark leicht zu verstehen.

Kaninchen Nr. 31.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,1 mg	1	—	63	6 600 000	10 700
	21	2400	40	3 600 000	7 200
	41	2250	64	5 620 000	6 100

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Dieser Fall ist angeführt, um zu zeigen, dass das Tier von der Anämie sich vollständig erholen kann. Er ist vielleicht auch geeignet, die Rolle der sogenannten Stallanämie besser hervortreten zu lassen. Hier sehen wir auch wieder, dass die Anämie zu einer Zeit am intensivsten war, zu welcher die Leukozyten die normale Höhe wieder erreicht hatten. Es gibt aber keinen Parallelismus zwischen diesen Vorgängen. Das leukozytäre und das erythrozytäre System funktionieren getrennt; sie werden verschieden durch die Thorium X-Wirkung getroffen. Jedes besitzt seine eigene Individualität. Zuweilen werden auch beide geschädigt. Folgender Fall (Nr. 22) mag dies veranschaulichen. Das Merkwürdigste ist dabei, dass trotz der intensiven und langdauernden Schädigung des Blutes das Gewicht bis zum Ende fast unbeeinflusst bleibt.

Kaninchen Nr. 22.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,05 mg	1	1150	—	—	8200
	7	1100	60	4 800 000	2020
	14	1070	50	5 000 000	2050
	23	1020	40	4 200 000	3700
	30	1050	40	3 200 000	2800
	37	1030	35	2 940 000	3400
	49	—	—	—	—

I. Partielle Ergebnisse.

1. Die Zerstörungen der leukozytären Elemente des Knochenmarks und der Milz durch eine unmittelbare tödliche Vergiftung durch Thorium X sind allein nicht imstande, den Tod des Tieres zu erklären. Das geht daraus hervor, dass die Knochenmarkselemente und besonders die Lymphfollikel der Milz noch zum grossen Teil erhalten sein können, wenn das Tier unter der Vergiftung stirbt. Dafür spricht auch, dass durch übertödliche Vergiftungen (Pappenheim und Plesch) man noch weitergehende Veränderungen zu finden pflegt, und dass man auch durch Röntgenstrahlen viel stärkere Zerstörungen der blutbildenden Organe erzeugen kann, ohne dass die Tiere unmittelbar daran das Leben verlieren.

2. Wenn ein Tier unter der direkten Wirkung des Thorium X zugrunde geht, kann man im Knochenmark neben den Zerstörungsvorgängen deutliche Zeichen von Regeneration (Mitosen) konstatieren (s. Figur 1).

3. Die Läsionen, die durch das Thorium X an den hämatopoietischen Organen erzeugt werden, sind wesentlich verschieden von denen, die durch die Radium- und Röntgenstrahlen hervorgebracht werden. Dieser Umstand lässt auf eine Verschiedenheit der Wirkung beider schliessen (s. Teil III).

4. Die Megakaryozyten sind nicht in allen Fällen dem Thorium X gegenüber so empfindlich wie im allgemeinen angenommen wird. Beim Thorium X-Tod können sie zum Teil noch ganz normal im Knochenmark gefunden werden.

Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

5. Bei einer akuten, tödlich verlaufenden Thorium X-Vergiftung brauchen die Erythrozyten nicht geschädigt zu werden. Sie können sich an Zahl und Struktur normal erhalten bis zum Eintritt des Todes.

6. Eine einzige Dosis Thorium X, die nicht unmittelbar tödlich wirkt, kann ein Tier derart schädigen, dass es sich davon nicht mehr erholt und nach Wochen oder selbst Monaten zugrunde geht.

7. Die Wirkung des Thorium X auf das leukozytäre und das erythrozytäre System gestaltet sich je nach der Individualität des einzelnen Tieres verschieden. Beide oder jedes dieser Systeme für sich können sich besonders empfindlich oder besonders resistent zeigen. Eine Thorium X-Schädigung kann eventuell nur durch eine Anämie oder nur durch eine Leukopenie zum Ausdruck kommen. Die Dosierung des Mittels braucht dabei keine Hauptrolle zu spielen.

8. Eine nicht unmittelbar tödliche Dosis Thorium X kann zuweilen eine spät eintretende, langdauernde Anämie erzeugen. Diese Anämie kann zu einer Zeit eintreten, in welcher der Organismus schon fast frei von radioaktiven Substanzen ist. Sie muss als eine späte indirekte Schädigung aufgefasst werden.

9. Diese Anämie kann noch fortdauern, wenn eine Regeneration und selbst eine Hyperplasie des Knochenmarks eingetreten ist.

10. Auf die bei einigen Fällen gefundenen Parasiten kann man diese Anämie keinesfalls zurückführen.

11. Die Entwicklung dieser Anämie und die Hyperplasie des Knochenmarks gestatten vielleicht das Verständnis der refraktären Fälle und der Schädigungen durch wiederholte Bestrahlungen oder Verabreichung von radioaktiven Substanzen mit therapeutischem Zweck.

12. Die Tiere können sich von der Anämie erholen und die Thoriumvergiftung überstehen.

13. Die Tiere können auch durch das Thorium derartig geschädigt werden, dass sie sich überhaupt nicht mehr erholen und unter der indirekten Einwirkung des Thorium X sterben.

14. Diese Wirkungen sind als indirekte zu bezeichnen, weil die Tiere zu einer Zeit sterben können, in welcher der Organismus seit langem, ja seit Monaten frei von radioaktiven Substanzen war.

15. Symptome einer chronischen Thorium X-Schädigung können entweder eine langdauernde Gewichtsabnahme oder eine langdauernde Anämie oder Leukopenie sein (in einem Fall hat die Leukopenie fast 3 Monate gedauert). Diese Symptome können jedes für sich allein oder auch miteinander kombiniert auftreten.

16. Die chronische Leukopenie oder die in vielen Fällen gefundene Anämie sind aber niemals derart, dass man sie für den Tod des Tieres verantwortlich machen könnte. Dafür spricht auch die interessante Tatsache, dass in solchen Fällen das Knochenmark in Hyperplasie geraten war (s. Bild Nr. 3). Wir haben es hier höchstwahrscheinlich mit Hemmungs-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

oder Zerstörungsvorgängen zu tun, die schwer zu bestimmen, aber doch in Zusammenhang mit der Thoriumwirkung zu bringen sind.

17. Worauf der Tod des Tieres in letzter Linie zurückzuführen ist, ist nicht leicht festzustellen. Dass er aber in keinem direkten Zusammenhang mit den Vorgängen an den hämatopoietischen Organen zu bringen ist, nehmen wir nach unseren Versuchen als sichergestellt an.

Die folgenden Experimente werden noch in manchen Beziehungen die vorigen bestätigen.

II. Teil.

Tiere, die mit mehr als einer Thorium X-Einspritzung behandelt wurden.

Hier können wir die verschiedensten Reaktionen beobachten. Es ist an sich selbstverständlich, dass z. B. ein Tier bei der zweiten Thorium X-Einspritzung verschieden reagieren muss, je nachdem es von der ersten noch im Körper etwas retiniert und so noch unter einer direkten radioaktiven Wirkung steht oder nicht. Im ersten Falle haben wir es vielleicht nur, oder wenigstens hauptsächlich, mit einer kumulativen Wirkung zu tun, während im zweiten mehrere Möglichkeiten vorhanden sind, so z. B., ob der von radioaktiven Substanzen befreite Organismus noch unter einer indirekten Wirkung steht oder nicht. Wenn nicht, würde er noch höchst wahrscheinlich je nach dem Grade der eingetretenen Regeneration verschieden reagieren. Alle diese Bedingungen komplizieren wesentlich die Erforschung, die nur durch besonders zahlreiche Versuche angestellt werden kann.

Kaninchen Nr. 4.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,133 mg	1	1700	68	5 600 000	5700
	3	1650	65	5 500 000	3600
	9	1620	65	5 500 000	2300
	16	1550	—	5 600 000	3500
	18	1550	55	5 600 000	3500
	23	1750	65	7 000 000	3700
	28	1810	55	4 000 000	4400
	31	1750	60	5 600 000	3200
	38	1920	57	4 800 000	4400
	45	1800	55	4 800 000	2300
	50	1710	—	—	6000
0,01 mg	56	1770	50	5 400 000	7900
	65	1650	49	5 600 000	3060
	71	1700	56	5 200 000	4600
	84	1810	47	5 300 000	5900
	91	1550	46	5 680 000	3800
	108	1160	†		

Bei der Sektion wurde in diesem Falle nur eine Verkleinerung der Milz konstatiert.

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Die weissen Elemente reichlich vorhanden; ihr Mischverhältnis der Norm entsprechend. Pathologisch war das Vorhandensein eines überall zerstreuten Pigmentes und besonders die starke Blutfüllung der Markräume.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Milz: Der Zellgehalt reduziert, die Lymphfollikel überhaupt sehr zellarm. Reichlich Pigment in der Pulpa. Das Bindegewebe vermehrt, die Kapsel verdickt (vgl. Figur 4).

In diesem Falle, also nach einer nicht sehr grossen Injektion (die Leukozyten sind nicht unter 2300 gefallen und das Gewicht und die Erythrozyten haben sehr wenig gelitten), sehen wir, dass nach einer langdauernden, mässigen Leukopenie die Leukozyten wieder zu der normalen Höhe steigen, wie auch das Gewicht und die Zahl der roten Blutkörperchen. Würde man übrigens als Kriterium der Wiedererholung nur das Gewicht und die Erythrozytenzahl annehmen, so hätte man schon einen Monat vor der zweiten Einspritzung von einer vollständigen Regeneration sprechen können. 23 Tage nach der ersten Einspritzung waren Gewicht und die roten Blutkörperchen schon etwas über die Norm gestiegen. Die Leukopenie zeigt aber, dass noch nicht alles in Ordnung sein kann. Auch diese ist dann einen Monat später verschwunden. Erst eine zweite Injektion zeigt, trotzdem man nach der Länge des Intervalls und den klinischen Symptomen die Wirkung der ersten als abgelaufen annehmen sollte, dass der Organismus noch nicht vollständig zur Norm zurückgekehrt war. Wir sehen, dass eine ganz kleine Dosis, die sonst nur vorübergehende und geringe Symptome hervorgerufen haben würde, jetzt als zweite Injektion, eine langdauernde Leukopenie zu erzeugen imstande war. Wir müssen aber annehmen, dass keine absolute Regeneration eingetreten war. Dazu stimmten auch die gefundenen Veränderungen an den hämatopoietischen Organen, besonders die der Milz, die wir erst später eingehend zu analysieren haben werden. Diese Veränderungen sind zwar nicht derart, dass sie den Tod der Tiere erklären könnten, aber doch geeignet zu zeigen, wie langdauernd die Schädigungen durch das Thorium X sein können. Dasselbe zeigt uns das

Kaninchen Nr. 1.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,225 mg	1	2720	65	6 100 000	7100
	5	2710	57	4 500 000	1100
	8	2660	—	—	—
	11	2600	50	2 500 000	2000
	14	2570	50	3 200 000	2600
	18	2520	50	3 800 000	3000
	22	2520	54	4 000 000	3800
	29	2300	50	3 200 000	4500
	34	2420	55	4 800 000	5300
	40	2400	55	4 000 000	6200
	43	2370	48	3 800 000	5700
	49	2480	52	4 800 000	4600
	59	2400	50	4 800 000	6000
0,01 mg	61	2280	—	—	5800
	62	2220	—	—	5300
	67	2150	38	3 800 000	4200
	74	2000	40	3 200 000	2400
	81	†			

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wir können hier durch die klinischen Symptome feststellen, dass zwei Monate nach der ersten Injektion eine vollständige Regeneration noch nicht eingetreten war. Auch hier haben wir es mit einer viel intensiveren Vergiftung zu tun, wie aus der Dosis, der Leukopenie, der Anämie und dem Gewichtsverlust ersichtlich ist. Und wie stark der Körper noch geschädigt war, zeigt uns die Wirkung der zweiten Einspritzung, deren Dosis minimal genannt werden kann. Nach den klinischen Erscheinungen müssen wir annehmen, dass das Tier daran zu Grunde gegangen ist. Das sind Tatsachen, die zweifellos unsere ersten Befunde bestätigen.

Kaninchen Nr. 17.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,11 mg	1	1870	—	—	—
	6	1680	78	7 200 000	4 600
	9	1530	75	7 200 000	4 260
	16	1580	65	6 400 000	6 120
	19	1650	75	5 600 000	6 380
	23	1670	55	5 600 000	7 640
	26	1580	—	—	8 100
	29	1630	—	—	12 600
	35	1560	50	5 300 000	10 800
	44	1420	—	—	6 300
	50	1520	42	4 800 000	7 200
	62	1580	45	5 400 000	7 880
0,02 mg	69	1480	45	4 880 000	7 500
	86	1280	46	4 400 000	6 900
	89	†			

In diesem Falle ist besonders beachtenswert die kurzdauernde Leukopenie. Die erste Einspritzung hat überhaupt keinen sehr grossen Einfluss auf die Leukozyten gehabt, sie sind nicht unter 4260 gefallen. Dagegen hat das Tier ziemlich viel an Gewicht abgenommen, und es war ausserdem die Entwicklung einer progressiven Anämie zu konstatieren. Die zweite Injektion, obgleich sie nicht als ganz klein zu betrachten ist, hat wieder keinen merklichen Einfluss auf die Leukozyten gehabt. Es war danach überhaupt keine Leukopenie eingetreten. Das Tier magerte jedoch immer weiter ab und starb 20 Tage später. Ob wir es aber hier mit einer Thorium X-Wirkung zu tun haben, scheint schwer zu entscheiden. Der Umstand, dass die Leukozyten fast unbeeinflusst blieben, ist höchst merkwürdig und muss Bedenken erregen. Er genügt aber allein nicht, um die Thorium X-Wirkung auszuschliessen. Wir haben schon gesehen, dass man durch das Thorium X eine monatelang dauernde Leukopenie erzeugen, und trotzdem in solchen Fällen gewöhnlich eine Hyperplasie der Knochenmarkselemente finden kann. Wie diese beiden Tatsachen in Zusammenhang zu bringen sind, müssen wir dahingestellt sein lassen. Dass aber bei solcher Ueberproduktion von Knochenmarkselementen eventuell keine Leukopenie zustande kommt, wäre schon an

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sich höchst wahrscheinlich anzunehmen. Unser Fall ist der beste Beweis dafür. Da konnten wir auch eine deutliche Hyperplasie der Knochenmarkselemente konstatieren. Bei der mikroskopischen Untersuchung haben wir die weissen Zellen stark vermehrt gefunden, viel reichlicher und dichter zusammengedrängt als in der Norm. Was aber besondere Beachtung verdient, war, dass auch im Knochenmark eine starke Hyperämie — die Bluträume prall gefüllt —, und Blutungen zwischen den weissen Zellen konstatiert werden konnten. Dieser Befund, der fast als pathognomonisch für die Thorium X-Wirkung gelten muss, neben den klinischen Symptomen (Gewichtsabnahme und Anämie) und der abnormen Pigmentierung und Bindegewebsvermehrung in der Milz, zeigt, dass das Thorium X wenigstens stark gewirkt hat. Inwieweit es an dem Tode des Tieres schuld war, ist nicht zu entscheiden. Das Wichtigste ist aber dabei, dass trotz der ziemlich grossen Dosis Thorium X sich keine sehr starke Leukopenie entwickelt hat. Dasselbe zeigen uns noch viele andere unserer Versuche. Hier sei nur noch folgender Fall angegeben, bei welchem das Resultat direkt ausschlaggebend ist.

Kaninchen Nr. 9.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,03 mg	1	1500	50	4 420 000	12 900
0,045 mg	9	1420	55	4 500 000	5 640
	16	1400	40	4 800 000	4 300
0,053 mg	21	1350	54	4 640 000	7 500
	27	1500	52	4 420 000	4 200
0,05 mg	29	1570	—	—	—
	37	1300	42	3 900 000	6 000
	41	1120	†		

Wir sehen, dass die Thorium X-Dosen in solcher Grösse und so rasch hintereinander verabreicht wurden, dass unbedingt starke Schädigungen zu erwarten gewesen wären. Wir machen aber hier die merkwürdige Feststellung, dass die Leukozyten überhaupt sehr wenig leiden. Die Leukozytenzahl zeigt sehr geringe und vorübergehende Schwankungen und noch wenige Tage vor dem Tode war sie als fast normal zu betrachten. Ungefähr dasselbe gilt auch für das Körpergewicht, das lange Zeit fast unbeeinflusst blieb. Der Befund ist so abweichend, dass am nächstliegendsten ein Dosierungsfehler anzunehmen wäre. Das können wir aber absolut ausschliessen. Die Versuchsanordnung (ähnliche Dosierungen an denselben Tagen bei anderen Tieren usw.) spricht dagegen, hauptsächlich aber die Veränderungen, die an den blutbildenden Organen gefunden wurden. Die mikroskopische Untersuchung hatte folgendes Ergebnis:

Knochenmark: Der Zellreichtum sehr gross; zum Teil liegen die Zellen noch viel dichter zusammen als im normalen Gewebe. Die Myelozyten im Mischverhältnis stark überwiegend. Die polymorphkernigen Leukozyten sehr spärlich vorhanden.

Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Viele Zellen enthalten Kernbröckel; auch Mitosen sind zu beobachten. Sonst zahlreiche kleine Blutungen.

Milz: Ungeheure Zellarmut des ganzen Organs. Die Lymphfollikel fast verschwunden. Viele Zellen mit pyknotischen Kernen. Das Stützgewebe tritt deutlich hervor. Keine Blutungen, keine Hyperämie.

Die richtige Bedeutung der mikroskopischen Befunde wird erst durch die später auszuführenden Analysen festgelegt. Hier sei nur die Tatsache hervorgehoben, dass die Leukopenie kein unbedingtes Symptom der Thorium X-Vergiftung zu sein braucht. Wie wir später sehen werden, ist es uns auch gelungen, durch experimentelle Massnahmen ein Tier intensiv mit Thorium X zu vergiften, ohne dass sich dabei eine Leukopenie entwickelt.

Wir haben bei den vorigen Fällen gesehen, dass eine zweite Thorium X-Injektion bei Tieren, die lange vorher eine grosse, fast tödliche Dosis bekommen haben, eine derart gewaltige Wirkung entfalten konnte, dass man unbedingt eine unvollständige Regeneration annehmen musste, trotzdem alle klinischen Untersuchungen die Annahme einer absoluten Wiederherstellung nahelegten. Der merkwürdige Befund, dass bei solchen Tieren, die, wie wir annehmen, noch unter der Thorium X-Wirkung starben, eine Hyperplasie des Knochenmarks zu finden war, hat uns darauf geführt, die Wirkung einer zweiten, der ersten gleichgrossen, Injektion zu untersuchen. Da diese zweite Injektion auch eine sehr grosse, fast tödliche, sein sollte, konnten wir so am besten das Verhalten hämatopoietischer Organe studieren und vielleicht auch tiefer in den Mechanismus der Thorium X-Wirkung eindringen. Die Resultate sind derart ausgefallen, dass sie im grossen ganzen die der vorigen Versuche bestätigen.

Kaninchen Nr. 30.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,13 mg	1	1620	54	3 800 000	5 780
	10	1220	51	5 080 000	3 300
	38	1400	46	4 600 000	3 500
	58	1570	50	5 600 000	5 800
	70	1700	61	6 260 000	14 200
0,12 mg	78	1750	62	6 000 000	8 600
	86	1670	62	5 880 000	2 200
	93	1650	59	5 300 000	3 600
	101	1300	†		2 400

Bei der Sektion war eine Injektion der Unterhaut- und Mesenterialgefässe zu konstatieren. Die Milz war etwas verkleinert, das Knochenmark von dunkelroter Farbe, normaler Konsistenz, leicht als Säule herauszunehmen.

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Der Zellgehalt des Knochenmarks derart vermehrt, dass die Fettareolen fast gänzlich verschwunden waren. Die Zellen lagen ungemein dicht zusammen und waren in ihrem Mischverhältnis durchaus der Norm entsprechend. Die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247S
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

polymorphkernigen Leukozyten sehr zahlreich. Bei den Zellen konnte man übrigens keine deutliche Zeichen von Regeneration oder Zerfall feststellen. Es waren auch keine Blutungen zu finden (s. Figur 3).

Milz: Im Gegensatz zu den Befunden im Knochenmark standen die der Milz. Hier war der Zellgehalt der Pulpa und der Lymphfollikel stark reduziert, das Stützgewebe trat hervor, das Bindegewebe war stark vermehrt, die Kapsel gewellt und verdickt. Im übrigen noch grosse Mengen von Pigment.

Wir sehen in diesem Falle, dass eine zweite Injektion Thorium X bei einem Tier, das lange vorher eine gleiche Dosis bekommen hat, eine ziemlich rasch tödlich endende Vergiftung erzeugt hat, obgleich diese zweite Injektion zu einer Zeit ausgeführt wurde, zu welcher, wie man annehmen sollte, die Wirkung der ersten schon gänzlich abgelaufen war (der Körper war seit langem frei von radioaktiven Substanzen, und das Gewicht, das Hämoglobin und die Erythrozyten- und Leukozytenzahl, waren auch schon längst über die Anfangshöhe angestiegen). Der Befund am Knochenmark zeigte ausserdem, dass wir auf keinen Fall den Tod des Tieres auf Veränderungen an den hämatopoietischen Organen zurückführen können, trotzdem eine bis zum Tode des Tieres dauernde Leukopenie sich geltend machte. Wir haben hier wieder eine starke Hyperplasie der Knochenmarkselemente gefunden. Wie die Veränderungen der Milz zu deuten sind, können wir erst später auseinandersetzen. Sie allein können aber den Tod nicht erklären, zumal die Milz nur eine untergeordnete Rolle im Leben des Tieres zu spielen hat.

Kaninchen Nr. 27.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,18 mg	1	1810	63	5 800 000	6580
	10	1650	53	6 200 000	3400
	17	1530	62	6 620 000	7000
	38	1500	44	5 480 000	6300
	58	1570	52	4 960 000	4500
	70	1600	58	5 280 000	5900
	79	1950	54	4 180 000	5300
0,18 mg	93	1850	60	3 770 000	6200
	99	1830	62	4 840 000	2700
	106	1800	50	5 880 000	3580
	112	1550	55	5 200 000	3260
	120	1550	45	4 180 000	2500
	123	1600	—	—	3200
	129	1330	48	4 750 000	4740
	136	1200	†		

Bei der Sektion war keine auffallende Veränderung wahrzunehmen.

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Mit schwacher Vergrösserung sah das Knochenmark wie das eines jungen Tieres aus, so reichlich war sein Zellenreichtum. Mit starker Vergrösserung konnte man ein von der Norm stark abweichendes Bild insofern konstatieren, als man eine ungeheure Vermehrung der Myelozyten wahrnahm. Die polymorphkernigen Leukozyten und alle anderen weissen Elemente waren im Verhältnis dazu stark zurück-

Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

getreten. Sonst war nur eine geringe Vermehrung des Pigment- und Blutgehaltes festzustellen.

Milz: Der Zellgehalt stark reduziert, besonders in der Pulpa, wo das Stützgewebe deutlich hervortrat; der Blutgehalt vermindert, die Bluträume leer. Auffallend die enorme Menge von Pigment, namentlich in Gestalt grosser, zerstreuter Schollen in der Pulpa.

Kaninchen Nr. 67.

Blutentnahme	Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
35 ccm	0,1 mg	1	2620	60	4 740 000	7 500
		7	2500	41	4 560 000	3 400
		17	2380	40	3 180 000	6 800
		27	1980	45	4 360 000	10 500
		34	1980	60	6 700 000	8 500
		45	2450	46	3 860 000	7 500
		62	2600	50	4 780 000	7 700
	0,2 mg	63	—	—	—	—
		66	2570	49	4 620 000	3 400
		71	2420	40	4 300 000	4 300
		78	2250	49	4 340 000	4 400
		84	2170	50	3 660 000	3 600
		90	2130	—	—	5 800
		99	2100	46	3 680 000	3 500
		106	1860	—	—	6 200
		112	1650	51	3 000 000	6 400
		113	1570	†		

Bei der Sektion fällt nichts Abnormes auf. Alle Organe und Gewebe sehen normal aus.

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Der Zellenreichtum viel grösser als in der Norm; besonders zahlreich die Myelozyten. Die erythroblastischen Elemente ebenfalls vermehrt. Viele Mitosen. Vereinzelte kleine Blutungen.

Milz: Zellengehalt der Pulpa und besonders der Lymphfollikel stark reduziert. Die Follikel fast gänzlich verschwunden. Der Blutgehalt nicht vermehrt, eher vermindert. Starke Vermehrung des Bindegewebes; die Kapsel gewellt und verdickt. Besonders auffallend die ungeheure Menge von Pigment (s. Figur 4).

Diese beiden letzten Fälle sind aus einer grossen Reihe entnommen. Sie zeigen ungefähr dasselbe wie die ihnen vorangehenden. Bei dem Kaninchen Nr. 27 finden wir, dass die zweite Injektion, obgleich sie gleich gross und erst drei Monate nach der ersten verabreicht wurde, eine viel intensivere Wirkung entfaltet und wahrscheinlich den Tod des Tieres herbeigeführt hat. Interessant dabei ist, dass der Tod erst nach länger als einem Monate nach der Einspritzung eingetreten ist. Bei dem Kaninchen Nr. 67 ist er sogar erst nach beinahe zwei Monaten eingetreten. Diese Unterschiede rühren wahrscheinlich von der Grösse der durch die erste Einspritzung erzeugten Schädigung sowie von dem Grade der schon eingetretenen Regeneration her. Die Wirkung der zweiten Injektion muss direkt von diesen beiden Bedingungen abhängig sein. Was den Tod anbetrifft, so muss er auf die Thorium X-Wirkung zurückgeführt werden. Dafür sprechen alle klinischen Erscheinungen sowie die Gleichmässigkeit

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

der bei allen Fällen eintretenden Veränderungen. — Ein Befund, den wir noch genau zu analysieren haben, ist der in der Milz erhobene. Während bei allen vorigen Fällen das Knochenmark in deutlicher Hyperplasie gefunden wurde, waren die Veränderungen der Milz regressiver Natur. Der Zellengehalt der Pulpa und der Lymphfollikel war vermindert, das Bindegewebe vermehrt, das Organ immer stark pigmentiert. Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass wir es da mit zwei von einander getrennten Vorgängen zu tun haben. Die Veränderungen der Milz sind keine frühzeitigen. Wir haben schon gesehen, dass die Milz bei den akuten, rapid tödlich verlaufenden Thorium X-Vergiftungen ziemlich wenig geschädigt gefunden wird. Wir werden auch später sehen, dass das lymphozytäre Gewebe sich viel resistenter dem Thorium X gegenüber verhält, als es das myeloische Gewebe tut; dass z. B. die Lymphfollikel der Milz noch fast normal zu finden sind, wenn das Tier seit vielen Tagen unter einer schweren Thorium X-Vergiftung zu leiden hat und wenn das myeloische Gewebe schon intensiv geschädigt ist. Die Läsionen, die oben beschrieben wurden, sind eher für die chronische Vergiftung charakteristisch. Sie gehören zu den konstantesten Symptomen der chronischen Thorium X-Wirkung. Bei Versuchen, die wir bald anzuführen haben werden, wurde festgestellt, dass ähnliche Läsionen auch zu finden waren, wenn die Tiere nur ganz kleine Dosen Thorium X bekommen hatten, Dosen, die keine Intoxikationserscheinungen erzeugt hatten. Inwieweit wir da einen kausalen Zusammenhang vor uns haben, wird erst später die Frage sein. Hier wäre der Platz auf einige in der Literatur zerstreute Berichte zurückzugreifen. Wir haben schon gesehen, dass Aschoff, Krönig, Gauss, Wätjen u. a. infolge der negativen Befunde histologischer Untersuchungen bei Fällen tiefliegender Krebse, die mit grossen Bestrahlungsdosen behandelt waren, zu dem Schluss gekommen sind, dass der Organismus ganz intensive Durchstrahlungen ohne nachweisbare Schädigungen lebenswichtiger Organe ertragen kann. Wir müssen aber hervorheben, dass in der Milz Veränderungen gefunden wurden, die in gewisser Beziehung mit der unserigen sich decken. Man fand z. B. bald die Lymphknötchen verkleinert, unscharf gegen das Pulpagewebe abgegrenzt, bald die Gerüstsubstanz der Pulpa deutlich hervortretend. Immer werden auch auffallende Pigmentablagerungen beschrieben. Ob diese Veränderungen der Bestrahlungswirkung zuzuschreiben, oder ob sie nur als Folge der Geschwulstkachexie aufzufassen sind (die Pigmentablagerungen wären dann ein Zeichen des toxischen Blutzerfalls), muss dahingestellt bleiben. Solche Befunde bekommen durch die unserigen eine grosse Bedeutung. Ob wir es mit einheitlichen Vorgängen oder mit Zufälligkeiten zu tun haben, ist vorläufig unmöglich zu entscheiden. Das sind aber Dinge, die unbedingt weiter erforscht und aufgeklärt werden müssen. Der Thorium X-Tod kann nicht in Zusammenhang mit Veränderungen an den hämatopoietischen Organen gebracht werden. Die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Leukopenie hat uns lange irre geführt. Wir müssen sie eher als ein sekundäres nebensächliches Symptom auffassen. Die Veränderungen der Milz zeigen vielleicht, dass wir es mit anderen Vorgängen zu tun haben. Sicher haben wir da eine lange und komplizierte Reihe von solchen vor uns. Die Milz ist darin vielleicht ein Glied und höchst wahrscheinlich nicht das Hauptsächlichste. Inwieweit da noch korrelative Funktionen und Beeinflussungen in Frage kommen, kann auch nicht beantwortet werden. Es sind aber Sachen, die auch Beachtung verdienen. Man braucht z. B. nur an die eklatantesten Erfolge der Milzbestrahlungen gerade bei den Fällen von Myelämien zu denken. Wie die oben beschriebenen Milzveränderungen zustande kommen, ist nicht leicht zu entscheiden. Die Regelmässigkeit ihres Auftretens scheint aber keinen Zweifel übrig zu lassen, dass wir es mit Bedingungen von Ursache und Wirkung zu tun haben. Merkwürdig ist, dass sie besonders in den lymphoiden Geweben zum Ausdruck kommen, die wir als höchst empfindlich und höchst regenerationsfähig zu betrachten gewöhnt sind. Das sind so viele Fragen, die eine weitere Erforschung verlangen. Was die Pigmentierung anbetrifft, die fast immer sehr stark und zuweilen ungeheuer gross wird, so muss sie unbedingt auf einen stärkeren Zerfall roter Blutkörperchen zurückgeführt werden. Auf die Wichtigkeit dieses Befundes werden wir später zurückzukommen haben. Der Umstand, dass die obigen Läsionen erst lange nach der Thorium X-Einverleibung einzutreten pflegen, verleiht ihnen den Charakter einer Spätschädigung; sie entstehen vielleicht indirekt, korrelativ mit anderen noch unbekannten Veränderungen, sie sind vielleicht erst die Folge dieser anderen Veränderungen. Eine andere Bedingung, die für ihre Abhängigkeit von der Thorium X-Wirkung spricht, ist die, dass sie immer in den Fällen gefunden worden sind, bei welchen man keine andere Todesursache ausser der Thorium X-Wirkung finden konnte. Man kann ihnen aber keine letale Bedeutung zuschreiben. Abgesehen davon, dass die Milz kein lebenswichtiges Organ ist, muss betont werden, dass ähnliche Läsionen bei Tieren gefunden wurden, die nicht mit tödlichen, ja die nur mit kleinen Dosen Thorium X behandelt waren. Ein anderer Punkt, der noch besonders hervorgehoben werden muss, ist der, dass solche Läsionen fehlen können, wenn ein Tier unter der gleichzeitigen Wirkung einer Infektion und einer Thorium X-Einverleibung zugrunde geht. Dies ist sicher eine ganz interessante und biologisch wichtige Feststellung. Das lymphozytäre Gewebe der Milz leidet im allgemeinen sehr wenig oder hyperplasiert sogar durch Infektionskrankheiten, während, wie gesagt, das Thorium X indirekt eine entgegengesetzte Wirkung entfaltet, das lymphozytäre Gewebe in Aplasie eintritt und fast verschwinden kann. Bei dem Zusammentreffen beider Wirkungen kann es sich aber so verhalten, als ob es von dem Thorium X nicht geschädigt wäre. Die Lymphfollikel bleiben normal oder fast normal. Daraus muss der Schluss ge-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zogen werden, dass das lymphoide Gewebe der Milz — wenigstens scheinbar — nicht immer unter der Wirkung des Thorium X zu leiden hat, wenn es anderen Anforderungen ausgesetzt ist. Dies würde auch zeigen, dass es durch das Thorium X wahrscheinlich nur indirekt, nur durch wechselseitige Beeinflussungen geschädigt wird. Wir gehen auf solche Einzelheiten ein, weil wir den Eindruck bekommen haben, es nicht mit Ausnahmen zu tun zu haben, sondern vor einem konstanten biologischen Vorgange zu stehen. Wir haben Gelegenheit gehabt, denselben Befund unter denselben Bedingungen mehrfach zu erheben. Er scheint wichtig genug, um beachtet zu werden. Hier seien nur folgende Fälle angeführt, die uns besonders frappiert haben.

Kaninchen Nr. 33.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,1 mg	1	1820	71	6 900 000	10 000
	8	1770	61	6 580 000	3 340
	28	1820	57	5 240 000	7 580
	42	1820	59	5 460 000	12 200
0,1 mg	46	—	—	—	—
	52	1600	54	5 020 000	1 550
	55	1570	62	4 720 000	3 600
	59	1570	60	4 900 000	4 200
	64	1350	48	5 120 000	4 300

Sektion: Starke Injektion der Unterhaut- und Mesenterialgefässe, auch die Gefässe der Vagina stark injiziert. Die Milz verkleinert, schwärzlich gefärbt. Knochenmark dunkelrot, etwas weicher als normal. Die Blase mit einem trüben, eiweisshaltigen Urin (Salpetersäurereaktion) prall gefüllt. Linke Lunge normal, die rechte mit einigen harten dunkelroten, luftleeren Herden im Oberlappen.

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Die weissen Zellen sehr zahlreich vorhanden, aber nicht zusammengedrängt, keine Haufen bildend, nicht um die Fettareolen angeordnet wie in der Norm. Das Knochenmark hatte eine andere Struktur, die Fettareolen waren verschwunden und die Zellen diffus verteilt. Daneben leichte Hyperämie und einige kleine Blutungen.

Milz: Die Veränderungen an der Milz waren ganz gering, der Zellgehalt der Pulpa und der Lymphfollikel fast wie in der Norm; sonst nur eine ganz leichte Vermehrung des Pigments und des Bindegewebes.

Darm: Blutungen in der Mukosa, starke Injektion der Blutgefässe.

Niere: Nephritis, Zylinder, Hyperämie.

Wir brauchen keine weitere Analyse des Falles, obgleich die Darmblutungen und die besondere Histologie des Knochenmarks Beachtung verdienen. Die letztere wäre vielleicht so zu verstehen, dass aus dem hyperplastischen Organ eine intensive Zellenausfuhr stattgefunden hat.

Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Kaninchen Nr. 66.

Blutentnahme	Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
40 ccm		1	2700	57	7 260 000	10 000
		9	2800	43	4 660 000	6 200
		19	2900	65	4 840 000	9 100
41 ccm		29	2870	60	5 800 000	10 500
		33	3020	47	3 800 000	7 300
		38	3020	58	4 800 000	11 600
		47	2820	62	5 080 000	9 800
	0,3 mg	65	2700	65	5 720 000	10 200
		68	2800	55	5 760 000	5 100
25 ccm		73	2520	57	6 420 000	2 800
		74	2500	53	4 620 000	4 300
		75	2450	48	4 140 000	3 700
21 ccm		80	2270	49	5 040 000	3 900
		81	2260	44	4 600 000	4 100
		82	2130	—	—	5 260
		85	2050	†		

Bei der Sektion wurde die linke Lunge in Zerfall gefunden. Von dem normalen Gewebe war nichts mehr zu finden; die Pleurahöhle war mit Gewebsfetzen und Eiter gefüllt (in dem Eiter fast nur polynukleäre Leukozyten). Perikarditis. Sonst nichts Besonderes.

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Enormer Zellreichtum. Die Zellen liegen so ungemein dicht zusammengefügt, dass die Fettareolen fast gänzlich verschwunden sind. Keine Degenerationszeichen, keine Blutungen, keine Hyperämie. Es ist nur das Bild einer Ueberproduktion, besonders der weissen Elemente zu konstatieren.

Milz: Abgesehen von Läsionen, die hier nicht in Frage kommen, waren die Lymphfollikel durchaus normal, aus typischen, zahlreichen Lymphozyten gebildet. In der Pulpa war stellenweise eine myeloische Umwandlung eingetreten.

Diese Fälle, wie andere, die wir zu untersuchen Gelegenheit gehabt haben, bestätigen auf das Deutlichste alles, was wir oben geschrieben haben. Wir konstatieren ausserdem, dass, wenn der Organismus unter der Thorium X-Wirkung zu leiden hat, dass die hämatopoietischen Organe imstande sind, höhere Anforderungen, die eventuell an sie gestellt werden, vollständig zu erfüllen. Dies war besonders deutlich bei dem letzten Falle, bei welchem enorme Mengen Eiter zur Entwicklung gekommen sind und die Milz in myeloischer Umwandlung begriffen war, obgleich der gesamte Organismus zweifellos zur Zeit unter einer intensiven Thorium X-Wirkung stand. Das sind Tatsachen von allergrösster Wichtigkeit, auf welche wir später eingehend zurückzukommen haben.

Die vorstehenden Versuche haben gezeigt, dass die Einverleibung einer grossen Menge Thorium X den Körper für eine lange Zeit schädigen kann, ohne dass diese Schädigungen sich bemerkbar zu machen brauchen. Die Leukozyten, die Erythrozyten und das Gewicht können auf der Anfangshöhe stehen bleiben, selbst darüber hinaus angestiegen sein und trotzdem

Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

kann der Körper noch geschädigt bleiben, wie aus den gewaltigen Wirkungen, die eine zweite, eventuell minimale Dosis Thorium zu entfalten imstande ist, hervorgeht. Der Umstand, dass diese zweite Dosis bei einem noch nicht behandelten Tier eine nur ganz geringe Wirkung haben würde, und dass sie bei dem vorbehandelten Tiere zu einer Zeit verabreicht wurde, in welcher der Körper schon seit langem frei von radioaktiven Substanzen und anscheinend ganz regeneriert war, ist geeignet zu zeigen, welche langdauernde Schädigungen das Thorium zu erzeugen vermag. Dass diese nicht von den hämatopoietischen Organen herrühren können, wurde auch durch unsere Experimente festgelegt. Im Gegensatz zu den vorigen Versuchen, bei welchen die zweite Thoriumeinspritzung zu einer Zeit ausgeführt wurde, in welcher der Körper schon lange frei von Thorium war, zeigen die folgenden die Wirkung einer zweiten Injektion, zu einer Zeit, in der das Tier noch unter der ersten intensiv leidet, wobei sozusagen eine kumulative Wirkung zustande kommt.

Kaninchen Nr. 16.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,11 mg	1	2200	—	—	—
	6	2110	73	6 400 000	5500
	9	1980	80	7 200 000	5580
0,06 mg	14	1850	75	7 200 000	9800
	16	1830	73	6 400 000	3080
	21	1570	†		

Kaninchen Nr. 15.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,1 mg	1	1570	—	—	—
	5	—	65	6 400 000	6020
	10	1560	65	6 400 000	6680
	15	1510	68	5 600 000	6700
0,06 mg	17	1500	—	—	7780
	19	1400	—	—	780
	22	1170	†		

Aus diesen beiden Fällen geht die merkwürdige Tatsache hervor, dass eine zweite grosse Thoriuminjektion bei einem Tiere, das noch unter der direkten Einwirkung einer ersten Einspritzung steht, eine viel intensivere Wirkung entfaltet, als wenn die beiden Dosen auf einmal verabreicht werden. Wir sehen dies besonders deutlich bei dem letzten Falle. Hier war die erste Einspritzung, trotzdem sie ziemlich gross war, anscheinend fast wirkungslos. Die Leukozytenzahl und das Gewicht hatten überhaupt sehr wenig gelitten. Die zweite Injektion, die viel kleiner war, entfaltete dagegen eine so gewaltige Wirkung, wie man sie

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

nur bei übertödlichen Dosen zu sehen pflegt. Das zeigt noch einmal, wie intensiv durch das Thorium der Organismus geschädigt sein kann, ohne dass wir dies durch die Leukozytenzahl oder das Körpergewicht aufzudecken imstande wären. Diese experimentelle Feststellung scheint wertvoll, weil man vielleicht dadurch eine Erklärung für die Todesfälle findet, die man zu Beginn der Anwendung des Thorium in der menschlichen Therapie zu verzeichnen hat. Dass man aber noch dabei in Anbetracht der Dosierung mit höchst verschiedenen individuellen Faktoren zu rechnen hat, ist eine Tatsache, die schon damals festgestellt wurde und die wir immer wieder bei unseren Experimenten bestätigt gefunden haben.

Im Gegensatz zu den vorigen Resultaten, die durch ganz grosse Dosen zustande kamen, haben wir es im folgenden mit der Wirkung wiederholter kleiner und kleinster Dosen zu tun.

Kaninchen Nr. 43.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,02 mg	1	1500	72	6 260 000	7500
	9	1250	73	7 100 000	3000
0,02 mg	24	1350	60	5 800 000	6400
	30	1370	55	5 620 000	5280
0,02 mg	35	1380	60	5 760 000	4500
0,02 mg	43	1400	48	5 060 000	9100
	51	1320	49	4 340 000	8600
	56	1350	53	5 100 000	8500
0,02 mg	57	—	—	—	—
0,02 mg	63	1500	50	4 460 000	7900
	66	1250	45	3 800 000	3300
	77	1350	44	3 840 000	6500
0,02 mg	79	—	—	—	—
	83	1300	40	3 060 000	7980
0,02 mg	92	1500	—	—	6200
	100	1300	43	4 200 000	6680
0,02 mg	102	—	—	—	—
0,02 mg	108	1170	—	—	3580
	114	1250	—	—	3580
0,02 mg	116	—	—	—	—
	121	1120	—	—	—
0,02 mg	122	—	—	—	—
	126	1060	—	—	3560
	136	1060	50	2 840 000	2960
	144	1070	—	—	3300
	157	800	†		

Der Fall ist geeignet zu zeigen, wie leicht anscheinend der leukozytäre Apparat die wiederholte Einwirkung von kleinen Dosen Thorium X zu ertragen imstande ist. Wir sehen, dass kurz nach jeder Einspritzung die Leukozytenzahl wieder auf die normale Höhe zurückkehrt. Die Schwankungen des Körpergewichts zeigen ebenfalls, dass wir es da mit keinen gewaltigen Zerstörungen zu tun haben können. Dies können wir so lange konstatieren, als wir einen genügend grossen Zeitraum zwischen

Generated on 2019-04-22 19:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

den einzelnen Thorium X-Einspritzungen innehalten. Sobald wir aber diesen Zeitraum verkürzen, tritt eine derartig kumulative Wirkung ein, dass wir gezwungen sind, anzunehmen, dass der Organismus die vorangegangene Injektion nicht schadlos vertragen hat. Die Entwicklung einer progressiven Anämie scheint einen Beweis dafür zu liefern. Hier würde es auch interessant sein zu untersuchen, wie die blutbildenden Organe bei der langdauernden Einwirkung des Thoriums sich verhalten. Folgender Fall ist geeignet, dies Verhalten zu zeigen. Die letzten Injektionen wurden näher gerückt, um die Resultate besser auszuprägen. Hätten die vorangegangenen Einspritzungen eine destruktive Wirkung auf die hämatopoietischen Organe ausgeübt, so wurden sie jetzt leichter zerstört und vernichtet. Wenn die Wirkung aber eine umgekehrte gewesen wäre, so würden sie vielleicht jetzt eine bessere Reaktionsfähigkeit zeigen. So wäre auch vielleicht die Möglichkeit gegeben, eine Trennung zwischen der Thorium X-Wirkung auf die blutbildenden Organe und die anderen Organe durchzuführen.

Kaninchen Nr. 44.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,02 mg	1	1750	69	6 140 000	8180
	9	1800	65	6 900 000	6000
0,02 mg	24	1670	60	6 100 000	7100
	30	1700	54	4 780 000	5600
0,02 mg	35	1550	59	5 860 000	7500
0,02 mg	43	1700	58	4 520 000	5600
	51	1850	55	4 320 000	5400
	56	1720	52	3 920 000	6020
0,02 mg	57	—	—	—	—
0,02 mg	63	1700	58	4 840 000	4500
	69	1700	50	4 000 000	3600
	77	1700	50	5 000 000	6900
0,02 mg	79	—	—	—	—
	83	1520	54	4 520 000	4900
0,02 mg	92	1730	—	—	3600
	100	1750	55	—	4100
0,02 mg	102	—	—	—	—
0,02 mg	108	1470	—	—	4100
	114	1070	—	—	2700
	115	†			

Bei der Sektion konnte nur eine starke Verkleinerung der Milz konstatiert werden.

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Zellengehalt sehr gross, obschon die Zellen nicht dicht zusammengefügt liegen. Im ganzen genommen ist aber der Zellenreichtum so gross wie bei einem normalen gleichalterigen Tiere. Die Zellen sind durchaus normal und auch das Mischverhältnis entspricht der Norm. Die Myelozyten und polymorphkernigen Leukozyten zahlreich vorhanden. Sonst ist das Knochenmark von kleinen Blutungen durchsetzt und die Gefässe prall mit Blut gefüllt. Der Pigmentgehalt ist vermehrt.

Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Milz: Die Follikel fast verschwunden, der Zellgehalt vermindert. Auffallend die ungeheuer starke Pigmentierung.

Der Fall bestätigt also die vorigen und zeigt ausserdem, dass selbst bei der langdauernden durch wiederholte Einspritzungen unterhaltenen Thorium X-Vergiftung das Knochenmark nicht in Hypoplasie zu geraten braucht. Dieser Befund sowie die tiefgreifenden Veränderungen der Milz brauchen hier nicht weiter analysiert zu werden. Sie sind leicht in Zusammenhang zu bringen mit dem, was schon früher auseinandergesetzt wurde.

Kaninchen Nr. 24.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,05 mg	1	1050	—	—	11 200
	11	1020	53	5 800 000	4 700
	20	1060	49	5 600 000	6 500
	34	970	53	6 400 000	6 600
0,05 mg	56	920	56	5 940 000	7 580
	64	900	45	5 000 000	6 400
	77	970	53	5 700 000	4 800
	84	1100	53	5 080 000	11 900
0,05 mg	89	1000	57	5 660 000	7 000
	96	1100	55	4 960 000	2 480
	106	1120	60	5 800 000	6 800
	112	1050	54	4 880 000	22 000
	117	750	†		

Sektion: Die Milz ausserordentlich klein. Das Knochenmark weich, dunkelrot.

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark sieht fast normal aus. Zum Teil sind die Knochenmarkselemente noch viel dichter zusammengedrängt als in der Norm. In vielen Zellen sind Mitosen zu finden. Die polymorphkernigen Leukozyten sehr zahlreich vorhanden.

Milz: Die Lymphfollikel auffallend spärlich und klein, ihr Zellgehalt, wie der der Pulpa reduziert. Viele Zellen mit pyknotischen Kernen, keine Blutungen, keine Hyperämie. Die Kapsel gewellt und verdickt. Besonders beachtenswert die enorme Menge von Pigment.

Der Fall ist wieder eine Bestätigung für die vorigen. Wir sehen, dass selbst ziemlich grosse Dosen anscheinend schadlos vertragen werden können, wenn sie in genügend grossen Abständen voneinander verabreicht werden. In dem Falle haben das Gewicht und die Leukozytenzahl überhaupt sehr wenig gelitten, während das Hämoglobin und die Erythrozytenzahl dauernd normal geblieben sind. Inwieweit wir es da mit individuellen Reaktionen zu tun haben, ist nicht zu entscheiden. Die starke Hyperleukozytose, die kurz vor dem Tode einsetzte, ist nicht verwunderlich, seitdem wir das Verhalten des Knochenmarks unter der Thorium X-Wirkung besser kennen gelernt haben.

Folgende Versuche wurden angestellt, um den Wirkungsmechanismus kleiner Mengen Thorium X klarzulegen.

Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Kaninchen Nr. 26.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,05 mg	1	1350	—	—	6000
	11	1230	47	5 400 000	2300
	20	1160	61	5 200 000	4580
	34	†			

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Fast wie normal, nur leicht hyperämisch, sehr zellreich.

Milz: Die Milzfollikel etwas kleiner, der Zellgehalt der Pulpa geringer als normal. Das Pigment stark vermehrt.

Kaninchen Nr. 42.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,012 mg	1	1140	59	5 800 000	7500
	12	950	59	6 400 000	6280
	14	†			

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Der Zellgehalt sehr gross. Besonders auffallend der enorme Reichtum an Megakaryozyten. Etwas Hyperämie.

Milz: Zellgehalt der Pulpa und besonders der Lymphfollikel stark reduziert. Starke Vermehrung des Pigments.

Kaninchen Nr. 41.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,022 mg	1	1460	56	6 200 000	9 300
	13	1290	50	7 200 000	13 400
	18	1160	—	—	—

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Der Zellgehalt etwas geringer als normal. Das Mischverhältnis der weissen Zellen wie in der Norm. Auffallend waren die sehr zahlreichen Blutungen.

Milz: Der Zellgehalt der Pulpa und der Lymphfollikel reduziert. Einige kleine Blutungen zu finden. Auch ziemlich viele Erythrozyten zwischen den Lymphozyten der Follikel. Keine abnorme Pigmentierung.

Kaninchen Nr. 37.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,002 mg	1	1670	—	—	9400
	7	1570	65	6 100 000	7800
0,002 „	19	1480	61	6 600 000	6400
0,002 „	27	1650	61	5 600 000	5100
0,002 „	36	1520	57	5 560 000	4800
0,002 „	40	—	—	—	—
	65	†			

Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Zellgehalt wie normal. Auffallend waren die zahlreichen kleinen Blutungen.

Milz: Die Lymphfollikel verkleinert, aber noch sehr zellreich. Der Zellgehalt der Pulpa zum Teil etwas geringer. Besonders auffallend die ungeheure Menge von Pigment.

Kaninchen Nr. 36.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,01 mg	1	1280	—	—	6 800
	2	1300	58	4 800 000	8 680
0,01 mg	7	1350	65	6 400 000	7 680
	9	1320	—	—	9 300
	10	1260	60	4 800 000	6 000
	14	1220	57	5 000 000	8 800
0,01 mg	17	1230	—	—	12 800
0,01 mg	28	1240	60	5 800 000	7 900
	37	1380	49	4 480 000	4 800
	45	1200	50	5 940 000	7 000
0,01 mg	49	—	—	—	—
	74	†			

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Sehr starker Zellreichtum, Blutungen, Pigmentierung.

Milz: Atrophisch. Die Lymphfollikel kleiner und zellarmer als normal. Der Zellgehalt der Pulpa ebenfalls vermindert. Vermehrung des Bindegewebes. Abnorm starke Pigmentierung.

Wir erheben in all diesen Fällen immer einen gleichartigen Befund. Die Dosen waren zum Teil als klein, zum Teil als minimal zu bezeichnen. Die Leukozytenzahl schwankt in physiologischen Grenzen. Dasselbe gilt auch im grossen ganzen für das Gewicht. Ein weiteres Moment, das Beachtung verdient, ist das der Dosierung bei dem Kaninchen Nr. 36. Wir sehen, dass die Dosen relativ nicht ganz klein waren, und doch sind gerade da die Gewichts- und Leukozytenkurve am wenigsten beeinflusst worden. Bei dem Kaninchen Nr. 37 waren die Dosen dagegen ausserordentlich viel kleiner und wir sehen die Leukozytenzahl langsam heruntergehen. Ob wir es da mit wirklicher Thoriumwirkung oder mit anderen unbestimmten Vorgängen zu tun haben, ist vorläufig unmöglich zu entscheiden. Der Umstand, dass alle diese Tiere spontan zugrunde gegangen sind, macht auch die aus den Sektionsbefunden in bezug auf die Thorium X-Wirkung gezogenen Schlüsse gewissermassen illusorisch. In diesen Fällen können wir aber den Tod auf eine Thorium X-Wirkung allein nicht zurückführen. Dagegen spricht absolut die auf fast einige Hunderte von Fällen basierte Dosierung sowie das Verhalten vieler anderer Tiere, die ähnlich behandelt wurden. Ob aber die histologischen Veränderungen der Milz in Zusammenhang mit der Thorium X-Wirkung zu bringen sind oder nicht, muss dahingestellt bleiben. Dass dies aber möglich und sogar wahrscheinlich ist, geht aus einer Menge Tatsachen hervor. Wir müssen zuerst bedenken,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

dass die Leukopenie nicht ein absolutes, ja sogar nicht einmal ein brauchbares Kriterium der Thorium X-Wirkung zu sein braucht. Dasselbe gilt für das Körpergewicht. Hier und da haben wir nur Szenen eines ganz komplizierten Dramas, und Szenen, die zuweilen noch fehlen können. Das Verhalten der Erythrozyten (s. u.) zeigt uns schon, dass wir es da noch mit anderen Vorgängen zu tun haben. Hier wäre auch auf die Beobachtungen Gudzents hinzuweisen, der schon eine ausgesprochene Wirkung auf den Leukozytenapparat mit Emanationskonzentrationen von 3—5 M. E. beobachtet hat, eine Wirkung, die durch das 40- und mehrfache der Emanationskonzentration keine wesentliche Steigerung erfahren hat. Auf den Befund, den wir nach Applikation grosser Dosen erhoben haben, muss besonders hingewiesen werden. Gegenseitig können diese Tatsachen sich bestätigen, brauchen sich aber nicht auszuschliessen. Wenn wir aber annehmen, dass die Milzveränderungen bei unseren Fällen durch das Thorium X erzeugt waren, so haben wir die interessante Tatsache vor uns, dass minimale Mengen Thorium X imstande sind, langdauernde, histologisch feststellbare Läsionen zu erzeugen, Läsionen, die besonders in der Milz zutage treten. Ein solcher Zusammenhang kann vorläufig keinesfalls ausgeschlossen werden. Dies sind aber Probleme, die in Anbetracht ihrer grossen therapeutischen Wichtigkeit eine genauere Durchforschung verlangen. Aus den Versuchen geht noch eine interessante und wichtige Tatsache hervor. Wir haben bei allen diesen und bei ähnlichen Fällen (so z. B. noch bei den schon erwähnten Kaninchen Nr. 43 und Nr. 44) die Beobachtung machen können, dass die kleinen Dosen Thorium X einen merklichen Einfluss auf das erythrozytäre System ausüben. Wir sehen das Hämoglobin und besonders die Erythrozytenzahl regelmässig in die Höhe steigen. Es kommt zwar zu keinen gewaltigen Unterschieden, doch ist der Vorgang so konstant, dass man ihn unbedingt als Thorium X-Wirkung auffassen muss. Diese experimentellen Resultate sind übrigens in Zusammenhang zu bringen mit manchen klinischen Beobachtungen, die in der Literatur zerstreut vorliegen. Wir alle kennen die Geschichte der Reizdosis bei den Anämien, besonders bei der Perniciosa. Wir waren einen Augenblick verblüfft. Wir haben vergessen, dass eine der sogenannten spontanen Remissionen an sich und unter biologischen Gesichtspunkten viel merkwürdiger ist als eine solche unter der Wirkung des Thorium X oder von sonst irgend etwas. Bald nachher hat man auch festgestellt, dass die nicht zu grossen Dosen imstande waren, zuweilen eine rapid eintretende Hyperglobulie bei den kranken Menschen zu erzeugen. Man kannte auch schon seit langem die Wirkung des Radiums auf die Erythrozyten. Dominici berichtet schon Anfang 1910 über eine Vermehrung der Roten bei einem Pferde, das eine Injektion einer Emulsion unlöslichen Radiumsulfats bekommen hatte. Brill und Zehner haben später die Versuche bei Hunden und Kaninchen wiederholt. Sie konnten bei diesen Tieren durch einmalige Injektion einer Radium-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

chloridlösung eine wochenlang dauernde Hyperglobulie bis zu ausserordentlichen Zahlen (13 Millionen) feststellen. Interessant war noch dabei, dass die Vermehrung der roten Blutkörperchen schon ganz kurze Zeit nach der Injektion anfing, so stiegen sie bei einem Hund von 5 400 000 auf 7 200 000 innerhalb einer halben Stunde nach der Injektion, und dass die Hyperglobulie noch andauerte, wenn bereits eine starke Leukopenie eingetreten war. Dass eine vorübergehende Hyperglobulie bei Menschen unter dem Einfluss sehr grosser Emanationsmengen entstehen kann, ist ebenfalls eine bekannte klinische Tatsache. Dasselbe gilt für die langdauernde Vermehrung der roten Blutkörperchen bei Personen, die sich berufsmässig mit radioaktiven Substanzen beschäftigen. Interessant sind auch die Fälle, bei welchen eine der ersten Reaktionen auf die Einwirkung der strahlenden Energie eine Vermehrung der Erythrozytenzahl und des Hämoglobins ist. Dies ist besonders auffallend bei der Leukämie, bei welcher man seit Senn ein solches Verhalten immer wieder beobachten konnte. Es gibt sogar Fälle, bei welchen man frühzeitig, bevor eine Verminderung der Leukozyten eingetreten ist, schon eine starke Vermehrung der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes neben einer Besserung des Allgemeinbefindens verzeichnen kann. In der Literatur findet man auch Berichte über Entwicklung von Erythrämien bei Behandlung der myeloischen Leukämie mit strahlender Energie. Alle diese Beobachtungen müssen in Zusammenhang gebracht werden mit den experimentellen Versuchen, die wir früher auseinandergesetzt haben und die das individuelle Verhalten des erythropoietischen Systems bei dem einzelnen Tiere gezeigt haben, sowie mit der klinischen Erfahrung der Entwicklung der Anämien bei der Behandlung von Leukämien, Tumoren usw. mit Röntgenstrahlen und radioaktiven Substanzen. Aus diesem Zusammenhang geht hervor, dass das erythropoietische System eine Selbständigkeit in seinem Funktionieren sowie eine ausgesprochene Individualität, verschieden von Tier zu Tier, besitzt. Später werden wir noch Versuche anzuführen haben, durch welche diese Tatsachen noch einmal bestätigt werden. Wir werden sehen, dass das erythrozytäre System eine normale und selbst eine Ueberfunktion entfalten kann, wenn der gesamte Organismus unter der giftigen Wirkung der radioaktiven Substanz zu leiden hat. Die Vorgänge sind nicht so einfach, wie man sie sich bis jetzt vorgestellt hat. Wir sind schon gewissermassen gewöhnt, alle biologischen Geschehnisse in das biologische Grundgesetz Pflügers und Arndts hineinpassen zu wollen. Dies galt besonders für das Gebiet der Radioaktivität. Nach allem, was wir schon ausgeführt haben, kann es keinem Zweifel unterliegen, dass wir es hier mit höchst komplizierten Vorgängen zu tun haben; Vorgänge, die sich gegenteilig beeinflussen und die sich deswegen nicht so leicht synthetisieren lassen. Das ist schon ersichtlich aus den Erscheinungen, die sich durch die Thorium X-Wirkung getrennt oder kombiniert an den leuko- und erythropoietischen Systemen abspielen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Daraus geht auch hervor, wie lückenhaft all die heutigen Theorien über die Wirkung der strahlenden Energien noch sind. Aber auf solche Einzelheiten sich einzulassen, wäre hier nicht angebracht. Ein anderer Punkt, auf den hier einzugehen wäre, ist der der Verschiedenheit der Wirkung der verschiedenen radioaktiven Substanzen. Bis jetzt wird allgemein angenommen, dass ein prinzipieller Unterschied in der Wirkung der einzelnen radioaktiven Elemente und der Röntgenstrahlen, besonders auf den hämatopoietischen Apparat, nicht besteht. Dabei sind nur die Dosierung, die Lebensdauer und die Ausscheidungsverhältnisse zu berücksichtigen. Was die Röntgenstrahlen und das Thorium X anbetrifft, haben wir schon gezeigt, wie grundverschieden sich ihre Wirkungen gestalten. Später kommen wir noch darauf zurück. In Anbetracht der roten Blutkörperchen scheint auch hier keine absolute Gleichartigkeit der Wirkung vorzuliegen. Ob zwischen der Wirkung der einzelnen radioaktiven Substanzen essentielle Unterschiede zu verzeichnen sind, muss u. E. vorläufig dahingestellt bleiben. Jedenfalls, wie dem auch sei, muss man dem Vorschlag v. Noordens zustimmen, der bei der Behandlung der Anämie den Radiumsalzen einen Vorteil zuschreibt. Sie üben eine mehr elektive Reizwirkung auf den erythropoietischen Apparat und eine minder schädigende auf den leukozytären aus. Dies geht aus den Versuchen Brills und Zehners sowie aus den unserigen hervor.

II. Partielle Ergebnisse.

18. Die Einverleibung einer ganz kleinen Dosis Thorium X bei einem Tiere, das lange vorher eine erste, grosse, fast tödliche Dosis erhielt, kann eine derartige Wirkung entfalten, dass man eine unvollständige Regeneration oder eine sehr langdauernde Schädigung annehmen muss, trotzdem man nach der Länge des Zeitintervalls und der klinischen Symptome die Wirkung der ersten Applikation als abgelaufen annehmen sollte.

19. Diese zweite Injektion, die bei einem nicht vorbehandelten Tiere nur ganz geringe und vorübergehende Symptome hervorrufen würde, kann eine langdauernde Leukopenie und den Tod des Tieres herbeiführen, obschon der Körper seit langem frei von radioaktiven Substanzen war und anscheinend sich von der ersten Injektion wieder erholt hat.

20. Der mikroskopische Befund an der Milz und besonders am Knochenmark zeigt, dass man die hämatopoietischen Organe für die eintretenden Veränderungen nicht verantwortlich machen kann. Die pathologischen Veränderungen sind immer gering und oft kann man sogar eine Hyperplasie der Knochenmarkselemente konstatieren (s. Figur 3).

21. Die wiederholte Einverleibung von Thorium X kann eine Vergiftung mit tödlichem Verlaufe erzeugen, obgleich sie während des Lebens nur zur Entwicklung einer mässigen Leukopenie geführt hat.

22. Diese beiden letzten Umstände, die Hyperplasie der Knochenmarkselemente und das Fehlen einer starken Leukopenie sind geeignet

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

den Mechanismus des eintretenden refraktären Zustandes bei der wiederholten Behandlung von Leukämiefällen zu erklären.

23. Die Verabreichung einer grossen Dosis Thorium X bei einem Tiere, das lange vorher eine gleiche Dosis erhalten hat, kann eine ziemlich rasch tödlich endende Vergiftung erzeugen, trotzdem die Wirkung der ersten Dosis scheinbar gänzlich abgelaufen war (der Körper seit langem frei von Thorium X und das Gewicht, das Hämoglobin und die Erythrozyten- und Leukozytenzahl, schon längst über die Anfangshöhe aufgestiegen). Diese zweite Injektion kann auch eine bis zum Tode des Tieres andauernde Leukopenie erzeugen.

24. Auch in diesen Fällen kann man eine ungeheure Hyperplasie der Knochenmarkselemente finden.

25. Dieser letzte Befund zeigt auf das deutlichste, dass Zerstörungen des Knochenmarks keine Rolle bei dem Thorium X-Tod zu spielen brauchen.

26. Im Gegensatz zu dem Befunde am Knochenmark kann der der Milz stehen. Hier findet man Veränderungen regressiver Natur: Verminderung des Zellgehaltes der Pulpa und der Lymphfollikel, Vermehrung des Bindegewebes, abnorme Pigmentierung (vgl. Figuren 3 und 4).

27. Diese Milzveränderungen treten nicht frühzeitig ein, sie scheinen zu den Spätschädigungen zu gehören, sie entstehen indirekt, vielleicht korrelativ mit anderen unbekannten Veränderungen, vielleicht als Folge dieser anderen Veränderungen. Dies ist um so merkwürdiger, als wir immer von den gewaltigen und frühzeitigen Zerstörungen sowie von der ungeheuer rapiden Regeneration des Milzparenchyms, und besonders seiner Lymphfollikel, zu hören gewöhnt sind.

28. Diesen Veränderungen kann man keine letale Bedeutung zuschreiben. Sie können schon durch ganz kleine Dosen entstehen und können eventuell fehlen, wenn z. B. eine Infektion zu der Thorium X-Wirkung sich hinzugesellt. In diesem letzten Fall kann die Milz normal bleiben oder selbst sich myeloisch umwandeln, trotzdem der gesamte Organismus gleichzeitig intensiv unter der Thorium X-Wirkung zu leiden hat.

29. Dieser letzte Umstand ist auch geeignet zu zeigen, dass diese Milzläsionen in wechselseitigen Beziehungen mit anderen Vorgängen stehen müssen. Einen näheren Zusammenhang zwischen diesen Tatsachen zu finden, scheint vorläufig nicht möglich zu sein. Dazu kämen hinzu die eklatanten Erfolge, die man durch die Milzbestrahlung gerade bei den Fällen von Myelämien zu erreichen pflegt.

30. Eine zweite grosse Thoriumeinspritzung bei einem Tiere, das noch unter der direkten Einwirkung einer ersten grossen Injektion steht, entfaltet eine viel intensivere Wirkung, als wenn die beiden Dosen auf einmal verabreicht werden.

31. Die wiederholte Verabreichung von kleinen Dosen Thorium X wird anscheinend leicht, besonders von dem leukozytären Apparat, ver-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

tragen, wenn zwischen den einzelnen Thorium X-Einverleibungen ein genügend grosser Zeitraum eingehalten wird. Sobald dieser Zeitraum verkürzt wird, tritt eine derartige kumulative Wirkung ein, dass man annehmen muss, dass die vorangegangenen Injektionen nicht schadlos vertragen wurden.

32. In solchen Fällen, wenn das Tier unter der Vergiftung stirbt, kann man noch im Knochenmark einen starken Zellreichtum und selbst einen gewissen Grad von Hyperplasie konstatieren. Im Gegensatz dazu findet man in der Milz eine Rarefaktion des Zellgehaltes der Pulpa und der Lymphfollikel.

33. Aus unseren Befunden müssen wir schon jetzt die Leukopenie als konkomitierendes, nebensächliches Symptom auffassen. Sie hat uns lange irregeführt, den Thorium X-Tod immer auf die morphologischen Läsionen der blutbildenden Organe zurückführen zu wollen.

34. Die kleinen Dosen Thorium X sind imstande, eine leichte Vermehrung des Hämoglobins und besonders der Erythrozyten zu erzeugen. Dabei brauchen die Leukozyten keine deutliche Beeinflussung zu erleiden.

III. Teil.

Bei all den vorangegangenen Versuchen waren die mikroskopischen Untersuchungen immer an den durch die Sektion gewonnenen Geweben ausgeführt. Alle Tiere starben von selbst, und nur die klinische Untersuchung und die Sektionsbefunde gestatteten Rückschlüsse auf die Thorium X-Wirkung. Dass dabei, besonders für die autoptischen Befunde, andere Faktoren eine grosse Rolle mitspielen konnten, ist an sich selbstverständlich. Bei den folgenden Fällen wurde versucht, solche mitwirkenden Faktoren auszuschalten, um so die reine Thorium X-Wirkung besser zu erforschen. Dazu wurden die Tiere, wenn sie unter der Wirkung des Thorium X standen, mit Chloroform getötet, oder es wurden in der Narkose Operationen ausgeführt und die dabei gewonnenen Gewebe der histologischen Untersuchung unterworfen. Die letzte Prozedur ist rationeller und lehrreicher, weil man dadurch Vergleichsobjekte gewinnen kann und so die progressive Wirkung des Thoriums bei ein und demselben Organismus zu verfolgen imstande ist.

Kaninchen Nr. 69.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,21 mg	1	1950	56	3 900 000	5800
	4	1700	—	—	4600
Operation	7	1810	56	4 940 000	1080
	13	1700	15	2 080 000	2200
	15	1680	15	2 400 000	2280
	18	1650	—	—	5860
	21	1450	38	3 960 000	1900
	24	1350	†		

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bei diesem Tier ist 7 Tage nach Einspritzung einer ziemlich grossen Dosis Thorium X und nachdem eine enorme Leukopenie eingetreten war, eine Operation ausgeführt und dadurch ein Stück Knochenmark eines Femur gewonnen worden (übrigens sei hier bemerkt, dass bei allen unseren Versuchen immer das Mittelstück vom Knochenmark eines Femur untersucht wurde). Die histologische Untersuchung hat folgendes ergeben:

Zum grössten Teil lagen die Zellen ungemein dicht zusammengedrängt, ausserordentlich viel dichter als bei dem Alter der Tiere zu erwarten gewesen wäre. Die Fettareolen waren klein und spärlich. Es war das Bild einer starken Zellenüberproduktion, und daran schienen alle Knochenmarkselemente gleichmässig teilzunehmen. Die polymorphkernigen Leukozyten und die Myelozyten waren besonders zahlreich. Die Megakaryozyten waren ebenfalls zahlreich und sahen ganz normal aus. Auch bei den anderen Zellen keine deutlichen Zeichen von Degeneration, keine Pyknose, keine Karyorrhexis, keine Schrumpfung. Dagegen waren viele Karyokinesen zu finden. Es war also nur das Bild eines normalen hyperplastischen Knochenmarks. Von Blutungen oder Hyperämien war auch nicht im geringsten die Rede.

Der Befund ist zweifellos höchst merkwürdig. Wir haben die gleichzeitige Entwicklung einer Knochenmarkshyperplasie und einer enormen Leukopenie vor uns. Dass beide von der Thorium X-Wirkung herrühren müssen, liegt auf der Hand. Wir haben hier wieder die Tatsache, dass die Leukopenie keinesfalls der Ausdruck von Zerstörungsvorgängen am Knochenmark zu sein braucht. Sie ist vereinbar mit einer Hyperplasie dieses Organs. Das ist übrigens eine Tatsache, die schon vor mehreren Jahren von Aubertin und Beaujard für die Röntgenstrahlen in therapeutischen Dosen festgestellt wurde. Diese Autoren fanden ausserdem Vorgänge von Makrophagie in der Milzpulpa, auf welche sie die Leukopenie zurückführten. Es wäre eine Hyperdestruktion von Leukozyten und zwar derart, dass sie selbst durch eine Hyperproduktion nicht gedeckt werden könnte. Die Hypothese scheint ganz brauchbar zu sein. Die Versuche Aubertins und Beaujards sind aber bis jetzt unbeachtet geblieben, vielleicht deswegen, weil sie nicht nur unvollständig waren, sondern auch unwahrscheinliche Angaben an sich trugen. Sie berichten z. B., dass schon 4 Stunden nach der Bestrahlung die Nekrose der Milzfollikel vollständig verschwunden und die Follikel bereits völlig regeneriert zu finden waren. Unser Fall gestattet aber einen viel tieferen Einblick in den Mechanismus der Strahlenwirkung. Wir kennen die Organotropie des Thorium X, wir kennen die ausserordentlich hohe Konzentration, die es gerade im Knochenmark zu erreichen pflegt (24 Stunden nach einer intravenösen Thorium X-Einwirkung findet man mehr als 60 pCt. der injizierten Menge im Knochenmark). In unserem Falle stand der gesamte Organismus seit mehreren Tagen unter der intensiven Wirkung einer grossen Dosis Thorium X. Durch die Operation konstatierten wir

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

eine Hyperplasie der Knochenmarkselemente zu einer Zeit, in welcher eine enorme Leukopenie zu finden war. Die Annahme, dass diese Hyperplasie erst nach einer Vernichtung eingetreten wäre, ist zurückzuweisen, weil der Organismus zur Zeit der Operation noch unter der direkten Wirkung des Thorium X stand. Noch einmal: wir brauchen die Leukopenie auf keinen Vernichtungsvorgang im Knochenmark zurückzuführen, sie kann gleichzeitig mit einer Hyperplasie dieses Organs vorkommen, sie kann ein Ausdruck der Thorium X-Vergiftung sein, zeigt aber nicht die Vorgänge an, die sich im Knochenmark abspielen. All diese Tatsachen sind leicht in Einklang zu bringen mit dem, was wir durch andere Versuche festgelegt haben. Sie sind auch geeignet, die Unzulässigkeit aller bis jetzt herrschenden Vorstellungen über die Wirkung der radioaktiven Substanzen hervortreten zu lassen. Die weitere Verfolgung unseres Falles bietet noch viel Interessantes dar. Wir sehen, dass nach der Operation die Leukopenie immer geringer wird, um sich wenige Tage vor dem Tode wieder stark auszuprägen. An der Operationsstelle ist eine ungeheuer starke Eiterung eingetreten und bei der Sektion wurden ausser grossen pneumonischen Herden eitrige Pleuritis und Perikarditis gefunden. Wir sehen, dass alle diese eitrigen Vorgänge zu keiner Hyperleukozytose geführt haben. Die enorme Anämie, die sich nach der Operation entwickelt hat, ist nachher geringer geworden, trotz der Infektion. Das sind Tatsachen, die Beachtung verdienen. Wir sehen, dass trotz der Leukopenie enorme Eiteransammlungen sich durch eine Infektion gebildet haben. Dazu war eine gewaltige Produktion von Leukozyten notwendig. Der Umstand, dass das Knochenmark diese Reaktion leisten konnte, ist leicht mit der gefundenen Hyperplasie in Zusammenhang zu bringen, und beide sind geeignet zu zeigen, wie wenig die blutbildenden Organe unter der Thoriumwirkung zu leiden brauchen. Die Leukopenie kann in solchen Fällen nicht auf Insuffizienzvorgänge zurückgeführt werden. Diese Befunde sind auch imstande, Fälle aus der menschlichen Therapie, die bis jetzt für rätselhaft gehalten wurden, zu klären. So z. B. ein Fall von Pneumonie, bei welchem eine normale Resolution eintrat, trotzdem durch Thorium X-Injektion die Leukozytenzahl von 18000 auf 700 gefallen war.

Die mikroskopische Untersuchung der hämatopoietischen Organe, die nach dem Tode des Tieres ausgeführt wurde, liefert auch etwas Beachtenswertes.

Knochenmark: Der Zellreichtum noch sehr gross, die Zellen liegen aber mehr diffus, nicht Haufen um die Fettareolen bildend. Die nähere Untersuchung der Zellen zeigt aber eine enorme Veränderung. Die polymorphkernigen Leukozyten sind fast gänzlich verschwunden. Man findet fast nur Myelozyten und die Elemente der erythropoietischen Reihe. Auffallend ist noch die ungeheure Menge von Zellen mit pyknotischen Kernen, Kernbröckeln, Vakuolisierung des Kerns und des Protoplasmas und daneben von Zellen mit blassem, wenig und schlecht gefärbtem Kern, auch protoplasmatischen Massen ohne Kern; also Vorgänge von Karyorhexis und -lysis nebeneinander. Die Riesenzellen meist verklumpt. Sonst war das Knochenmark von kleinen Blutungen durchsetzt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Milz: Der Zellgehalt der Pulpa und der Follikel ausserordentlich stark reduziert. Viele Zellen im Zerfall begriffen. Das Stützgewebe tritt stark vermehrt hervor. Massen von leicht gefärbtem Pigment. Der Blutgehalt vermindert, die Bluträume leer.

Wir konstatieren wieder Läsionen, die wir immer wieder bei den mit Thorium X behandelten Tieren gefunden haben. Die der Milz sind besonders beachtenswert. Sie stehen gewissermassen in Widerspruch mit den Versuchen, die wir früher ausgeführt haben, bei welchen wir die gleichzeitige Wirkung einer Infektion und einer Dosis Thorium X studiert haben. Das hängt vielleicht davon ab, dass wir in dem jetzigen Falle es mit einer ziemlich grossen Dosis zu tun haben, und dass durch die Operation eine starke Anämie zustande gekommen ist. Wir werden später sehen, dass eine Anämie allein imstande ist, ähnliche Milzläsionen zu erzeugen.

Kaninchen Nr. 70.

Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
0,4 mg	1	1920	—	—	7200
	2	—	—	—	4040
	3	1720	—	—	2100
	4	1700	—	—	2700
	7	1570	—	—	1620

In diesem Fall wurde das Tier mit Chloroform getötet.

Mikroskopische Untersuchung.

Knochenmark: Der Zellgehalt scheint stark vermindert zu sein. Zum Teil besteht das Gewebe nur aus dem Stützgewebe und vereinzelten Knochenmarkselementen. Andernteils sind die Zellen reichlich vorhanden und etwas diffus zwischen den Fettareolen zerstreut. Eine nähere Untersuchung zeigt eine enorme Menge von Zellen, besonders durch Vakuolisierung in Zerfall begriffenen. Viele Riesenzellen sehen normal aus. Die polymorphkernigen Leukozyten sehr spärlich. In dem Mischverhältnis beherrschen die erythroblastischen Elemente und die Myelozyten das Bild. Keine Blutungen zu finden.

Milz: Die Lymphfollikel sehr zahlreich vorhanden und von zahlreichen Lymphozyten gebildet. Der Zellgehalt der Pulpa erheblich vermindert. Der Blutreichtum bedeutend (s. Figur 5). Ein ähnliches Bild war bei den Lymphdrüsen zu finden, bei welchen starke Blutungen neben normalem lymphoiden Gewebe zu beobachten waren (s. Figur 6).

Der Fall ist insofern interessant, als man es da mit einer, nach der angewandten Dosis, als schwer zu betrachtenden Vergiftung zu tun hat. Der Befund am Knochenmark bestätigt in gewisser Beziehung diese Annahme. Merkwürdig ist aber, dass man keine der sogenannten typischen Blutungen finden konnte. Der Befund an der Milz ist von der allergrössten Wichtigkeit. Das Organ, besonders die Lymphfollikel, wurden fast normal gefunden. Um das zu erklären, sind nur zwei Möglichkeiten vorhanden. Entweder das Organ wurde nicht geschädigt und dies würde im Gegensatz stehen zu alldem, was wir bis jetzt über die Wirkung der radioaktiven Substanzen wissen, oder wir müssen eine vollständige

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Regeneration des Organs annehmen. Diese letztere Annahme möchten wir aber ohne weiteres als unmöglich zurückweisen. Man braucht nur zu bedenken, dass bei dem Tode des Tieres der Körper noch unter der direkten Wirkung einer enormen Menge Thorium X stand. Es wäre dann notwendig anzunehmen, nicht nur, dass die Milzfollikel sich immens schnell regenerieren könnten, sondern dass sie sich noch regenerieren könnten, während das Thorium auf sie eine direkte gewaltige Wirkung weiter entwickelt. Das Argument ist zweifellos entscheidend. So kommen wir zu der merkwürdigen Tatsache, dass das Thorium X direkt nur eine geringe Wirkung auf das lymphozytäre Gewebe zu entfalten vermag. Das ist auch wieder eine Bestätigung für den Befund, den wir vorher mit tödlichen Dosen und Pappenheim und Plesch selbst mit übertödlichen Dosen erhoben haben. Aus diesen Tatsachen ist also der wichtige Schluss zu ziehen, dass die Wirkung der Radium- und Röntgenstrahlen und des Thorium X auf den hämatopoietischen Apparat als eine entgegengesetzte sich gestaltet. Die Radium- und Röntgenstrahlen haben eine sozusagen elektive, fast plötzliche vernichtende Wirkung auf das lymphoide System, während ihre Wirkung auf das myeloische Gewebe viel weniger intensiv ist und nicht so frühzeitig sich entfaltet. Das Thorium X dagegen scheint keine grosse direkte Wirkung auf die lymphozytären Organe auszuüben, aber die myeloischen Gewebe werden dadurch früher geschädigt. Das sind grundsätzliche Unterschiede, die geeignet sind, die Verschiedenheit der Wirkung bei Fällen von Blutkrankheiten in mancher Hinsicht aufzuklären. Es gibt z. B. Fälle von Leukämie, die durch die Röntgenbehandlung günstig beeinflusst werden und bei welchen das Thorium X ohne Einfluss gewesen war. Das Umgekehrte ist vielleicht noch öfter der Fall. Das sind Dinge, die bis jetzt ganz unverständlich geblieben waren, zumal da man immer und immer wieder von der Gleichheit der Wirkung der Röntgenstrahlen und der radioaktiven Substanzen gesprochen hat. Erst jetzt sehen wir, wie gewaltig sich diese Unterschiede gestalten. Diese Feststellung ist auch für die Therapie von grösster Wichtigkeit. Wir haben nicht ein einziges therapeutisches Mittel, sondern zwei und zwei sehr verschiedene Mittel zur Verfügung. Richtungslinien aus den experimentellen Versuchen zu ziehen, scheint vorläufig verfrüht zu sein. Man hat bis jetzt meistens mit viel zu grossen Dosen gearbeitet und es liegt kein Zweifel vor, dass gerade die Reaktion der kranken und der gesunden blutbildenden Organe sich höchst verschieden gestaltet. Das sind Schwierigkeiten, die nicht leicht zu überwinden sind. Wollten wir die Behandlung der lymphatischen Leukämie z. B. auf Grund experimenteller Versuche anstellen, so hätten wir sofort zwei verschiedene Richtungslinien, je nachdem wir die Röntgenstrahlen oder das Thorium wählten. Würden wir die Röntgenstrahlen nehmen, so hätten wir mit einer gewaltigen, sofortigen Zerstörung in den lymphoiden Geweben sowie mit

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

einem baldigen Rezidiv infolge der rapiden Regeneration zu rechnen. Durch das Thorium X würde dagegen die Wirkung erst nach Tagen oder überhaupt nicht eintreten (die späteren Läsionen der Milz allein sind ungenügend, um das Verhalten des gesamten lymphoiden Gewebes zu beurteilen). Nach diesen beiden Umständen wäre also die Anwendung einer kombinierten Behandlung als die rationellste anzusehen. Leider liegen aber die Dinge in Wirklichkeit nicht so einfach. Was man bei dem einzelnen Falle zu wählen hat, kann erst eine sehr lange klinische Erfahrung lehren. Unsere experimentelle Forschung ist aber geeignet, unser therapeutisches Handeln in eine neue Richtung zu lenken und das muss unbedingt als ein Fortschritt betrachtet werden. Aus unseren Befunden wird auch verständlich, warum gerade die lymphatische Leukämie als relativ refraktär gegen die Thorium X-Wirkung sich verhalten soll, sowie der Umstand, dass bei vielen Fällen die Besserung erst spät einzutreten pflegt. Eine andere Tatsache, die die vorangegangenen Versuche bestätigt, ist die der prozentualen Veränderungen der Blutleukozyten unter der Thorium X-Wirkung. Wir wissen von den Röntgenstrahlen, dass sie zuerst das lymphatische Gewebe zerstören und dass unter ihrer Wirkung die Lymphozyten die ersten Zellen sind, die aus dem Blut verschwinden. Bei der Leukopenie, die sie erzeugen, kann man eine absolute Verminderung aller Leukozytenarten konstatieren. Dabei nehmen aber die Lymphozyten absolut und prozentual ungeheuer ab, die Granulozyten dagegen nur absolut ab, prozentual dagegen stark zu. Bei der Thorium X-Wirkung haben wir gerade das Gegenteil. Das wurde experimentell zuerst von Arneth festgestellt. Vor ihm waren die Angaben widersprechend. Hirschfeld und Meidner fanden, dass an der Leukozytenabnahme alle Leukozyten ungefähr in gleichem Masse teilnahmen. Pappenheim und Plesch fanden dagegen, dass an dem Leukozytensturz die Lymphozyten besonders betroffen und die ersten Zellen waren, die aus dem Blut verschwanden. Gudzent fand auch beim Menschen, dass unter der Wirkung mässiger Thorium X-Dosen besonders die Lymphozyten abnehmen. Bei Arneth liegen die ersten genauen Auszählungen vor. Er fand, dass bei dem Absturz der Gesamtleukozyten die Pseudoeosinophilen stark absolut und prozentual abnahmen, während dagegen die Lymphozyten prozentual zunahmen. Unsere Befunde bestätigen ganz und gar die Angaben Arneths. Folgende Tabellen sind sehr instruktiv. Sie bilden auch keine Ausnahme; sie sind aus einer grossen Menge von Fällen entnommen, bei welchen wir immer wieder dasselbe gefunden haben. Hier sei noch nebenbei bemerkt, dass zuweilen Zellen gefunden wurden, die nicht alle absoluten typischen Charaktere der Blutlymphozyten besassen; sie waren aber u. E. zweifelsohne lymphoide Zellen (nicht Lymphoidozyten); Knochenmarkselemente wurden im Blut bei solchen Fällen nicht gefunden.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle 1.

Kaninchen Nr.	Thorium X	Versuchstage	Leukozytenzahl	Lymphozyten	Polymorphkernige Leukozyten
8	0,15 mg	1	9200	60	40
		4	1200	80	20
3	0,225 mg	1	—	—	—
		4	760	90	10
21	0,1 mg	1	—	—	—
		5	900	95	5

Tabelle 2. **Kaninchen Nr. 22.**

Thorium X	Versuchstage	Leukozytenzahl	Lymphozyten	Polymorphkernige Leukozyten	Mastzellen
0,05 mg	1	8200	47	46	7
	7	2020	80	20	—
	14	2050	56	40	4
	23	3700	38	58	3
	30	2800	27	69	4
	37	3400	40	58	2

Tabelle 3. **Kaninchen Nr. 1.**

Thorium X	Versuchstage	Leukozytenzahl	Lymphozyten	Polymorphkernige Leukozyten	Mastzellen
0,225 mg	1	7100	—	—	—
	5	1100	75	25	—
	11	2000	60	40	—
	14	2600	60	40	—
	18	3000	55	45	—
	22	3800	35	65	—
	29	4500	32	62	6
	34	5300	51	48	1
	40	6200	35	62	3
	59	6000	33	61	6

Tabelle 4. **Kaninchen Nr. 9.**

Thorium X	Versuchstage	Leukozytenzahl	Lymphozyten	Polymorphkernige Leukozyten	Mastzellen
0,16 mg	7	1600	85	15	—
	9	2400	80	19	1
	12	1840	63	37	—
	15	2740	45	53	2
	20	5100	26	71	3
	23	5500	16	74	10
	29	7600	37	56	7
	34	8900	27	65	8
	37	7640	19	79	5

Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Wir sehen aus allen diesen Fällen, dass die Leukopenie besonders durch die Verminderung der polymorphkernigen Leukozyten zustande kommt. Die Lymphozyten dagegen nehmen prozentual ungeheuer zu. Wie man noch die Lymphozytosen der Personen, die sich viel mit strahlender Energie zu beschäftigen haben, sowie die Entwicklung gerade von lymphatischen Leukämien bei Röntgenologen und Radiologen mit den obigen Beobachtungen in Zusammenhang zu bringen hat, mag vorläufig dahingestellt bleiben. (Beachtenswert ist auch, dass die Lymphozyten im Thermostaten sich viel resistenter verhalten als die Granulozyten.) Sehr interessant ist auch zu verfolgen, wie die Leukopenie verschwindet und wie die einzelnen Leukozyten dabei sich verhalten. Arneth gibt an: „Mit dem Wiederanstieg der Gesamtleukozytenzahl beim Abklingen der Thoriumwirkung kehren in allen Fällen ungefähr die normalen Prozentzahlen wieder zurück." Bei den obigen Fällen haben wir es insofern mit abweichenden Resultaten zu tun, als bei dem Verschwinden der Leukopenie die polymorphkernigen Leukozyten das leukozytäre Bild stark beherrschen. Das wäre leicht in Einklang zu bringen mit den späteren Läsionen, die wir an der Milz gefunden haben, sowie mit der Hyperplasie der Knochenmarkselemente. Diese Befunde können aber nicht als Regel gelten. Wir werden bald sehen, dass die Leukozyten sich auch ganz anders verhalten können. Wie solche Vorgänge zu verstehen sind, ist nicht leicht sich vorzustellen.

In bezug auf die spät eintretenden Milzveränderungen und der Ueberregeneration des Knochenmarks wäre es auch sehr wichtig, festzustellen, wie die Leukozyten bei einer zweiten oder dritten Thorium X-Einverleibung sich verhalten. Dies zeigen uns folgende Tabellen:

Tabelle 1. **Kaninchen Nr. 68.**

Thorium X	Versuchstage	Leukozytenzahl	Lymphozyten	Polymorphkernige Leukozyten	Mastzellen	Monukleären
0,1 mg	1	10 000	77	15	3	5
	7	3 700	91	9	—	—
	17	4 700	74	25	—	1
	27	9 300	77	19	2	2
	101	6 100	69	27	4	—
0,2 mg	108	—	—	—	—	—
	111	3 100	67	33	—	—
	115	2 380	69	29	2	—
	133	3 600	55	40	2	3

Tabelle 2. **Kaninchen Nr. 67.**

Thorium X	Versuchstage	Leukozytenzahl	Lymphozyten	Polymorphkernige Leukozyten	Mastzellen	Monukleären
0,1 mg	1	7 500	58	26	15	1
	7	3 400	76	18	4	2
	17	6 800	43	55	1	1
	27	10 500	53	47	—	—

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Thorium X	Versuchs-tage	Leuko-zythenzahl	Lympho-zyten	Polymorphkernige Leukozyten	Mastzellen	Monu-kleären
	45	7 500	75	19	1	5
	62	7 700	60	31	—	9
0,2 mg	63	—	—	—	—	—
	66	3 400	53	42	2	5
	112	6 400	39	59	2	—

Tabelle 3. **Kaninchen Nr. 61.**

Thorium X	Versuchstage	Leukozyten-zahl	Lymphozyten	Polymorphkernige Leukozyten	Mastzellen
0,1 mg	1	6300	36	58	3
	5	2800	80	20	—
	29	5280	60	33	7
	43	6000	40	52	7
0,05 mg	50	8300	30	67	3
	55	2600	66	34	—
	63	6200	40	59	1
	84	4700	42	56	2
0,1 mg	89	—	—	—	—
	92	4800	39	59	2
	96	4300	54	43	3
	103	7400	48	47	5

Tabelle 4. **Kaninchen Nr. 33.**

Thorium X	Versuchs-tage	Leuko-zytenzahl	Lympho-zyten	Polymorphkernige Leukozyten	Mastzellen	Monu-kleären
0,1 mg	1	10 000	—	—	—	—
	8	3 340	—	—	—	—
	28	7 580	55,5	42,5	2	—
	42	12 200	58	40	2	—
0,1 mg	46	—	—	—	—	—
	52	1 540	86	7	5	2
	55	3 600	65	30	1	4
	59	4 200	55	42	3	—

Wir konstatieren aus den Tabellen, dass die zweite Injektion, selbst wenn sie eine sehr grosse, ja sogar eine doppelt so grosse wie die erste ist, meistens nur eine mässige Leukopenie (der Grad ist selbstverständlich abhängig von der eintretenden Regeneration, sowie von der Dosis) erzeugt, bei welcher die polymorphkernigen Leukozyten nicht mehr so stark abzunehmen pflegen (Kaninchen 33 scheint eine Ausnahme zu bilden). Man hat jetzt den Eindruck, als ob jetzt die Polymorphkernigen die Thorium X-Wirkung besser zu vertragen imstande seien. Der Fall der Tabelle 2 — Kaninchen 67 — ist besonders lehrreich. Wir sehen, dass die zweite Injektion, trotzdem sie doppelt so gross wie die erste war, nur eine ebenso starke Leukopenie hervorgerufen hat, wie die erste. Ganz verschieden ist aber das Verhalten der einzelnen Leukozytenarten. Bei der ersten Injektion war die bekannte Verminderung der Pseudoeosinophilen vorherrschend; bei der zweiten haben dagegen alle Leuko-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zyten gleichmässig abgenommen. Ungefähr dasselbe können wir bei dem Kaninchen 68 beobachten. Der Befund ist vielleicht in Zusammenhang zu bringen mit den bekannten Milzveränderungen und mit der Knochenmarkshyperplasie, die wir als eine der konstantesten Folgen der Thorium X-Wirkung kennen gelernt haben. Die Geringfügigkeit der zweiten Leukopenie würde damit auch ihre Erklärung finden. Würden die polymorphkernigen Leukozyten so intensiv abnehmen wie bei der ersten Injektion, so hätten wir eine ungefähr gleich grosse Leukopenie.

In dem Fall der Tabelle 2 kann man noch das Verhalten der Mastzellen besonders gut verfolgen. Wir sehen, dass sie ungefähr wie die polymorphkernigen Leukozyten abnehmen und keine besondere Empfindlichkeit oder Widerstandsfähigkeit zeigen. Dies ist interessant zu verzeichnen in Anbetracht ihres Verhaltens bei der Behandlung der myeloischen Leukämie.

III. Partielle Ergebnisse.

35. Die durch Thorium X erzeugte Leukopenie braucht nicht auf Zerstörungen der hämatopoietischen Organe zurückgeführt zu werden; wenn die Leukopenie am stärksten ist, kann man das Knochenmark direkt in hyperplastischem Zustande finden (vgl. Figur 3).

36. Der Umstand, dass trotz und während der Leukopenie enorme Eiterungen sich entwickeln können, oder dass eine Pneumonie zu normaler Resolution kommen kann, sind ebenfalls geeignet zu zeigen, dass diese Leukopenie nicht auf eine Knochenmarkshypoplasie zurückgeführt zu werden braucht.

37. Das Thorium X übt direkt nur eine als geringfügig zu bezeichnende Wirkung auf das lymphoide Gewebe aus. Selbst nach einer sehr grossen Dosis, die schon vieleTage hindurch gewirkt und Symptome einer schweren Vergiftung erzeugt hat, kann man die Lymphfollikel der Milz und der Lymphdrüsen noch fast völlig normal finden (Figuren 5 und 6). Die Annahme einer Regeneration können wir auf Grund experimenteller Versuche als unmöglich zurückweisen.

38. Das myeloische Gewebe scheint auch durch das Thorium X früher und intensiver geschädigt zu werden als das lymphoide.

39. Aus diesen Gründen müssen wir mit bezug auf die blutbildenden Organe eine enorm, ja eine direkt entgegengesetzte Wirkung zwischen den Radium- und Röntgenstrahlen einerseits und dem Thorium X andererseits annehmen.

40. Diese Unterschiede sind geeignet, die Verschiedenheit ihrer Wirkung bei einem und demselben Blutfalle gewissermassen aufzuklären.

41. Richtungslinien für die menschliche Therapie aus den beschriebenen experimentellen Feststellungen zu ziehen, scheint vorläufig nicht möglich zu sein. Sie müssen aber als ein Fortschritt betrachtet werden, weil damit unserem therapeutischen Handeln neue Richtungen gegeben werden.

Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

42. Aus unseren Befunden wird auch verständlich, warum sich gerade die Lymphämien relativ refraktär gegen das Thorium X verhalten sollen und auch warum bei vielen Fällen die Besserung erst lange nach Einleitung der Behandlung einzutreten pflegt.

43. Bei dem Leukozytensturze infolge der Thorium X-Wirkung nehmen die polymorphkernigen Leukozyten absolut und prozentual stark ab, während die Lymphozyten nur absolut abnehmen, dagegen prozentual stark zunehmen. Das Blutbild kann so verändert werden, dass man fast nur Lymphozyten findet, infolge des fast totalen Verschwindens der Polymorphkernigen. Das ist gerade das Gegenteil von dem, was man von den Röntgenstrahlen her kennt.

44. Der Wiederanstieg der Leukozyten nach der Thorium X-Wirkung ist kein regelmässiger. In vielen Fällen bekommen die polymorphkernigen Leukozyten das Uebergewicht, in anderen kehren die normalen Prozentzahlen wieder zurück.

45. Bei einer zweiten oder dritten Thorium X-Einverleibung pflegt die Leukopenie im allgemeinen anders aufzutreten. Sie kommt nicht mehr durch eine besonders starke Verminderung der Polymorphkernigen zustande, sondern jetzt nehmen alle Leukozyten gleichmässig absolut und prozentual ab; die Leukopenie ist auch viel weniger intensiv. Dieses Verhalten wird vielleicht besonders verständlich durch die Knochenmarkshyperplasie, die durch die Thorium X-Wirkung einzutreten pflegt.

46. Unter der Thorium X-Wirkung zeigen die Mastzellen ein Verhalten ähnlich dem der polymorphkernigen Leukozyten.

IV. Teil.

Verhalten der roten Blutkörperchen.

Das Verhalten der Erythrozyten der aktinischen Wirkung gegenüber hat immer seiner Merkwürdigkeit wegen das grösste Interesse erregt. Man fand die gewaltigsten Veränderungen seitens der Leukozyten und daneben die Roten ungeschädigt. Durch unsere Versuche ist auch der Beweis erbracht worden, dass in Wirklichkeit ein Tier durch eine unmittelbar tödliche Thorium X-Dosis zugrunde gehen kann, ohne dass die roten Blutkörperchen an Zahl verändert oder histologisch bis zum Eintritt des Todes geschädigt werden, während dagegen die Leukozyten fast gänzlich aus der Blutbahn verschwinden können. Da man auch dabei die weitgehendsten Zerstörungen der hämatopoietischen Organe finden konnte, so war dieses Verhalten nur durch die Hypothese aufzuklären, die den Erythrozyten eine längere Lebensdauer verleiht, so dass sie im Blut bis zum Tode des Tieres unverändert bleiben könnten, ohne dass vom Knochenmark ein Nachschub geliefert wurde. Was man durch die grossen Dosen gefunden hat, ist auf die kleinen übertragen worden. Und so hat man bis jetzt die Leukopenie immer auf Zerstörungen der blut-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

bildenden Organe und die Integrität der Erythrozyten auf ihre lange Lebensdauer zurückgeführt. Wie falsch die erste Annahme war, ist schon zur Genüge gezeigt. Jetzt kommen wir zum Studium des besonderen Verhaltens der roten Blutkörperchen.

Zuerst möchten wir auf unsere vorigen Experimente zurückgreifen. Wir haben festgestellt, dass eine kleine Dosis Thorium X eine Reizwirkung, die sich in einer Vermehrung des Hämoglobins und der Erythrozyten ausdrückt, auszuüben pflegen. Diese Vorgänge können eintreten, ohne dass man dabei irgend eine Veränderung der Leukozyten zu finden braucht. Wir haben auch festgestellt, dass grosse Dosen Thorium X keine einheitliche Wirkung auf das erythropoietische System ausüben, dass durch sie bald die Erythrozyten nicht im geringsten litten, oder auch bald danach eine ausgeprägte langdauernde Anämie sich entwickeln konnte. Es wurde auch festgelegt, dass diese Vorgänge unabhängig waren von dem, was sich in dem leukopoietischen Apparat abspielt. Wir sind dann zu dem Schluss gekommen, dass das erythropoietische System nicht nur eine enorme Selbständigkeit in seinem Funktionieren, sondern auch eine ausgesprochene Individualität verschieden von Tier zu Tier besitzt.

Durch die Versuche, die wir jetzt anzuführen haben, haben wir neue Bestätigungen für diese Annahme, sowie für manche unserer vorangegangenen Experimente gefunden. Sie liefern auch Stoff, uns die Unzulänglichkeit aller in dieser Richtung aufgeworfenen Hypothesen besser hervortreten zu lassen.

Kaninchen Nr. 54.

Blutentnahme	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
18 ccm	1	1350	55	5 400 000	12 000
	4	1280	51	4 600 000	10 800
	11	1210	48	2 400 000	10 400
	18	1020	62	6 980 000	11 120
	25	1080	51	5 600 000	9 440

Der Fall ist geeignet, uns zu zeigen, wie im allgemeinen die Erythrozytenzahl und der Hämoglobingehalt nach einem grossen Aderlass sich verhalten. In diesem Falle war der Aderlass im Verhältnis zum Körpergewicht und im Vergleich zu dem menschlichen Körper so, als wenn wir einem Menschen von 75 Kilo Gewicht 1 Liter Blut entzogen haben würden. In diesen und in allen unseren folgenden Versuchen haben wir das Blut aus dem Ohr durch kleine Einstiche entnommen. In allen Fällen machten wir unmittelbar nach der Blutentziehung eine subkutane Kochsalzinfusion in gleicher Menge wie die des entnommenen Blutes. Aus technischen Schwierigkeiten war es uns nicht möglich, in allen Fällen ein genaues Verhältnis zwischen der Grösse des Aderlasses und des Körpergewichts innezuhalten, wie wir anfangs beabsichtigt hatten.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Daraus sind aber keine weiteren Nachteile entstanden, ausgenommen, die einer etwas erschwerten Uebersichtlichkeit.

Aus dem angeführten Fall sehen wir, dass der Hämoglobingehalt und die Erythrozytenzahl bis zu einem gewissen Punkt immer niedriger werden. Das ist übrigens eine alte bekannte Erfahrung. Wie sie zu erklären ist, inwieweit Gewebsflüssigkeit usw. dabei eine Rolle spielen, müssen wir dahingestellt lassen. In der Mehrzahl der Fälle erreichen sonst der Hb-Gehalt und die Zahl der Roten den tiefsten Punkt schon nach ein oder zwei Tagen. Bei anderen Fällen dagegen, wie bei dem unserigen, finden wir den geschilderten Befund. Wenn der tiefste Punkt erreicht ist, tritt eine allmähliche Regeneration ein, die in der grossen Mehrzahl der Fälle (freilich nicht immer) zu einer Ueberkompensation führt. Der Hämoglobingehalt und die Erythrozytenzahl steigen stark über die normale Höhe hinaus. Wir können das sehr deutlich bei unserem Fall beobachten. Die Ueberfunktion, wahrscheinlich weil sie gerade keinen normalen Zustand darstellt, dauert nur kurze Zeit und kehrt alsbald zur Norm zurück. Der Fall ist aus einer Reihe ähnlicher anderer, die als Vergleichsobjekte galten, entnommen.

Kaninchen Nr. 67.

Blut-entnahme	Thorium X	Versuchs-tage	Gewicht g	Hämo-globin	Erythrozyten	Leukozyten
35 ccm	0,1 mg	1	2620	60	4 740 000	7 500
		7	2500	41	4 560 000	3 400
		17	2380	40	3 180 000	6 800
		27	1980	45	4 360 000	10 500
		34	1980	60	6 700 000	8 500
		45	2450	46	3 860 000	7 500
		62	2600	50	4 780 000	7 700

In diesem Falle sehen wir die Erythrozyten und den Hämoglobingehalt sich wie bei dem vorigen verhalten. Nach einem Absinken steigen sie allmählich an, um die normale Höhe zu überschreiten. Das geschieht viel langsamer als bei dem Kaninchen Nr. 54. Man sollte eigentlich denken, dass das eine Folge der Thorium X-Einspritzung sein müsste. Der Umstand, dass zu der Zeit der Hyperfunktion das Gewicht noch auf dem tiefsten Punkt stand, ist wieder geeignet zu zeigen, wie unabhängig die hämatopoietischen Funktionen bei einem durch Thorium X geschädigten Organismus verlaufen können.

Bei dem nächsten Fall können wir das am deutlichsten konstatieren. Wir sehen die Erythrozyten und das Hämoglobin sich regenerieren und selbst gewaltig überkompensiert werden, während das Tier noch zweifellos unter einer Thorium X-Wirkung steht, wie es aus den Gewichts- und Leukozytenkurven sowie aus dem nach der Injektion abgelaufenen Zeitraum zu ersehen ist. Es scheint sogar, dass hier die Regeneration schneller zustande gekommen wäre als bei unserem normalen nicht injizierten Tiere.

Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Kaninchen Nr. 56.

Blut-entnahme	Thorium X	Versuchs-tage	Gewicht g	Hämo-globin	Erythrozyten	Leukozyten
20 ccm	0,06 mg	1	1610	58	5 800 000	6600
		4	1570	49	5 000 000	5200
	0,01 mg	6	1500	42	4 800 000	2700
		11	1360	57	3 100 000	4030
		18	1350	62	8 000 000	5160
		25	1510	50	4 800 000	6240
		33	1500	58	4 500 000	4400
		43	1500	52	4 920 000	6700

Das nächste Tier liefert eine Menge beachtenswerter Tatsachen.

Kaninchen Nr. 61.

Blut-entnahme	Thorium X	Versuchs-tage	Gewicht g	Hämo-globin	Erythrozyten	Leukozyten
30 ccm	0,1 mg	1	2070	50	5 260 000	6300
		5	2070	37	4 000 000	2800
		29	2070	55	5 540 000	5280
		36	2150	55	5 820 000	5800
		43	2200	60	6 280 000	6000
	0,05 mg	50	2220	55	4 840 000	3300
		55	2200	64	5 720 000	2600
		63	2320	45	4 340 000	6200
		74	2230	61	6 260 000	6300
		84	2480	63	6 300 000	4700
	0,1 mg	89	—	—	—	—
		92	2380	63	5 600 000	4800
		96	2200	66	5 340 000	4300
		103	2100	66	6 260 000	7400
		110	2080	59	4 940 000	6480
		116	1980	—	—	9680
		127	1820	—	—	3500
	0,1 mg	128	—	—	—	—
		130	1480	†		

Trotz einer nicht als klein zu bezeichnenden Injektion bei diesem Tiere regenerieren sich die Erythrozyten und das Hämoglobin rapid nach dem Aderlass bis zu einer Ueberkompensation. Das Gewicht leidet darunter nicht im geringsten, im Gegenteil. Die zweite Injektion, die wieder eine starke Leukopenie erzeugt, übt auch nur eine vorteilhafte Wirkung auf die Erythrozyten, das Hämoglobin und das Gewicht, die immer die Neigung zeigen, in die Höhe zu steigen. Das ist ein Verhalten, das wir niemals, selbst nicht bei ganz jungen Tieren beobachten konnten, wenn sie unter der Wirkung von nicht zu kleinen Dosen Thorium X standen. Durch unsere Experimente haben wir im Gegenteil immer die Feststellung machen können, dass die Dosen, die eine starke Leukopenie erzeugten, eher eine wachstumshemmende Wirkung ausüben. In diesem Falle sind wir geneigt, die Wirkung auf die Erythrozyten und das Hämoglobin sowie besonders auf das Körpergewicht hauptsächlich auf die Blutentnahme zurückzuführen. Aus Versuchen, die bald Erwähnung finden werden, werden wir ersehen, welche Mengen von Tatsachen für eine solche

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Annahme sprechen. Interessant in dem Fall ist noch, dass zweifellos der Körper während der Zeit der Ueberregeneration unter der Wirkung des Thorium X stand. Wir erkennen das aus der Leukozytenkurve, bei welcher man ganz tiefe Punkte findet, sowie besonders aus der Wirkung der dritten Injektion, die trotz ihrer Kleinheit Symptome einer intensiven Vergiftung erzeugt. Dies geht wieder aus der Leukozyten- und Gewichtskurve hervor, sowie aus der Wirkung der vierten Injektion, die direkt eine fulminante Wirkung entfaltet. Beachtenswert ist, wie wenig die Leukozyten überhaupt unter der dritten Injektion gelitten zu haben scheinen, ebenso das Verhalten der roten Blutkörperchen. Alles das wäre in Einklang zu bringen mit der Knochenmarkshyperplasie, die wir schon früher kennen gelernt haben und die hier zweifellos zu der Zeit existieren musste. Nur diese Hyperplasie ist auch imstande zu erklären, warum die Erythrozyten sich erholen und überkompensieren können, während der Organismus noch unter der Wirkung des Thorium X steht und leidet. Wir haben da wieder einen Beweis, wie wenig die hämatopoietischen Organe unter der Thorium X-Wirkung zu leiden brauchen, wie wenig sie für den Thorium X-Tod verantwortlich sein können. Der Organismus kann schwer unter der aktinischen Wirkung leiden und dabei können die blutbildenden Organe ihre volle Funktion entfalten und selbst in Hyperfunktion und Hyperplasie geraten sein. Dies sind Tatsachen, die wir durch die mannigfaltigsten Experimente immer wieder bestätigt gefunden haben. Auf sie immer wieder zurückzukommen, ist nicht überflüssig, sie sind neu und merkwürdig genug, um stark betont zu werden.

In unserem Falle verdienen noch die Sektionsbefunde hervorgehoben zu werden. Wir haben überhaupt keine makroskopische Läsion gefunden, die für den Tod verantwortlich gemacht werden könnte. Alle Organe und Gewebe sahen normal und gesund aus. Man hat nur den Eindruck, dass die Organe, besonders die Leber und die Niere, verkleinert sind. Eine starke Verkleinerung der Milz war hier wie bei allen ähnlichen Fällen sicher zu konstatieren. Der mikroskopische Untersuchungsbefund lautet folgendermassen:

Knochenmark: Trotzdem der Zellreichtum noch gross ist, scheint er vermindert zu sein, die Zellen liegen mehr diffus, bilden keine dichten Haufen. Das Stützgewebe tritt stark vermehrt hervor. Die grosse Mehrzahl der Zellen sieht ganz normal aus. Die polymorphkernigen Leukozyten sehr zahlreich vorhanden. Sehr viele Zellen sind auch in Zerfall begriffen, zeigen pyknotische Kerne und Kernbröckel. Die Megakaryozyten zum Teil ganz normal.

Milz: Der Zellgehalt der Pulpa und der Milzfollikel fast wie in der Norm. Die Bluträume ziemlich leer. Besonders beachtenswert ist die ungeheure Menge von Pigment.

Wir haben also hier wieder Symptome, die für eine Thorium X-Wirkung sprechen, die aber nicht genügen, um den Tod aufzuklären.

Bei folgenden Versuchen waren wir bemüht, die Reaktion der hämatopoietischen Organe und besonders des erythropoietischen Systems unter der Thorium X-Wirkung zu studieren, nachdem sie vorher durch

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

besondere Massnahmen zu den gewaltigsten Anstrengungen gebracht waren. Dazu wurden grosse wiederholte Blutentnahmen mit nachfolgenden oder dazwischen eingeschalteten Thorium X-Einverleibungen gemacht. Bei dem folgenden Tiere wurden innerhalb eines Monats sechs Aderlässe ausgeführt und eine so grosse Blutmenge entnommen, als wenn man im Verhältnis zum Körpergewicht einem erwachsenen Menschen 7 Liter Blut innerhalb eines Monats entzogen hätte. Kurz nach dem letzten Aderlass ist dann eine mittelgrosse Dosis Thorium X subkutan eingespritzt worden.

Kaninchen Nr. 50.

Blutentnahme	Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
20 ccm		1	1370	48	4 520 000	7 300
22 „		9	1450	39	4 240 000	4 500
20 „		14	1400	39	3 880 000	4 600
20 „		20	1400	—	—	—
32 „		23	1550	—	—	—
		27	1450	40	2 620 000	5 600
17 „		30	1280	—	—	—
	0,05 mg	34	1420	—	—	—
		35	1250	40	3 460 000	10 400
		36	1400	35	3 700 000	10 580
		37	1300	—	—	7 300
		40	1300	†		

Wir sehen, dass das Tier wenige Tage nach der Injektion zugrunde gegangen ist, ohne dass eine Leukopenie oder ein deutlicher Gewichtsverlust eingetreten wäre. Das Verhalten der Erythrozyten ist nicht deutlich zu ersehen, da die Zählungen nicht oft genug ausgeführt waren. Man kann nur feststellen, dass sie nicht besonders geschädigt waren. Die mikroskopische Untersuchung der blutbildenden Organe liefert etwas Beachtenswertes.

Knochenmark: Der Zellgehalt etwas vermindert. Die Zellen liegen diffus zerstreut. Die Erythroblasten beherrschen sehr stark das Mischverhältnis. Die polymorphkernigen Leukozyten fast gänzlich verschwunden. Vermehrung der Plasmazellen. Viele Zellen mit Kernbröckeln und pyknotischen Kernen. Viele Phagozyten. Von den weissen Elementen findet man fast nur Myelozyten. Die Riesenzellen sehr spärlich und meistens verklumpt. Bei den Abstrichpräparaten viele Amitosen in den Erythroblasten.

Milz: Verminderung des Zellgehaltes der Follikel und besonders der Pulpa. Leichte Vermehrung des Pigments und des Bindegewebes.

Wir konstatieren also, dass die hämatopoietischen Organe stark gelitten haben und zwar höchstwahrscheinlich unter der Wirkung des Thorium X, wie aus den Läsionen herauszulesen ist. Das Fehlen der Leukopenie scheint also hier doppelt merkwürdig zu sein. Sie war nicht nur infolge der bekannten Wirkung des Thorium X, sondern auch infolge der gefundenen Insuffizienz der blutbildenden Organe zu erwarten. Beide Umstände sind wieder geeignet, die Rolle zu zeigen, die sie bei der Thorium X-Vergiftung zu spielen hat. Einen ähnlichen Fall konnten wir bei der Verabreichung von Eisen beobachten. Einem Kaninchen wurden täglich während 15 Tagen grosse Mengen Eisen verabreicht und dann

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

eine mittelgrosse Dosis Thorium X eingespritzt, dies also zu einer Zeit, zu welcher im Körper eine sehr grosse Menge Eisen vorhanden war (mehr als 20 g). Die Thorium X-Injektion war von keiner Leukopenie gefolgt. Bei einem anderen ähnlichen Fall ist dagegen unter einer viel grösseren Thorium X-Dosis eine Leukopenie zustande gekommen. Unser Fall ist noch insofern beachtenswert, als durch die wiederholte Blutentnahme keine Verminderung des Gewichts, eher eine leichte Zunahme eingetreten war. Das wäre schon in Zusammenhang zu bringen mit dem, was wir vorher bei dem Kaninchen Nr. 61 geäussert haben. Dies ist auch nicht als Ausnahme zu betrachten. Es scheint sogar, dass wir es hier mit einem konstanten biologischen Vorgang zu tun haben. Die nächsten Fälle bestätigen dasselbe. Sie sind auch wieder geeignet zu zeigen, wie die Erythrozyten sich bei einem unter der Wirkung von Thorium X stehenden Organismus zu regenerieren imstande sind.

Kaninchen Nr. 64.

Blutentnahme	Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
37 ccm		1	2270	51	4 800 000	11 920
		8	2250	34	3 780 000	6 300
		15	2150	42	4 480 000	7 100
27 ccm		22	1900	38	4 040 000	6 800
28 ccm		30	2000	38	4 080 000	5 200
34 ccm		38	2270	35	3 500 000	4 780
		43	2300	35	4 000 000	4 800
33 ccm		45	2220	39	3 700 000	4 700
		50	2100	40	3 400 000	6 300
33 ccm		52	2200	—	—	—
		54	2130	30	2 980 000	5 900
		58	2050	33	4 000 000	6 080
30 ccm		59	—	—	—	—
30 ccm		66	2150	34	3 360 000	5 600
20 ccm		73	1870	32	4 180 000	4 800
		75	1700	†		

Dieser Fall soll als Vergleichsobjekt gelten. Es wurde nach einer ersten Blutentnahme je einmal wöchentlich zwei Monate lang bis zum Eintritt des Todes des Tieres ein Aderlass ausgeführt. Jeder Aderlass war vergleichsweise so gross wie die Entnahme von einem Liter Blut bei einem erwachsenen Menschen.

Wir sehen, dass das Tier alle diese Blutentnahmen beinahe bis zu der letzten vertragen hat, ohne an Gewicht abzunehmen. Auch das Hämoglobin und die Erythrozyten scheinen nicht stark gelitten zu haben, zumal sie bis zum Ende eine derartige Reaktion entfalten, dass sie nicht unter eine gewisse Höhe herunter gingen. Bei den Leukozyten war stets eine geringe Leukopenie wahrzunehmen. Ob wir den Tod des Tieres auf die wiederholte Blutentnahme zurückzuführen haben, können wir nicht mit Sicherheit entscheiden. Nach dem Blutbefund während des Lebens sowie nach dem autoptischen Befunde und der mikroskopischen Untersuchung der blutbildenden Organe, scheint aber das nicht wahrscheinlich

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zu sein. Hier wäre die Wiederholung des Versuchs bei einer grossen Reihe von Tieren notwendig, um dies zu entscheiden. Wir können aber von dieser Feststellung absehen und uns nur mit der Tatsache begnügen, dass das Tier über lange Zeit hindurch diese Blutentnahme wenigstens scheinbar gut vertragen hat. Durch die Blutuntersuchung können wir auch gewissermassen die Reaktion der hämatopoietischen Organe während der Zeit studieren. Folgende mikroskopische Untersuchung unterrichtet uns über den Zustand dieser Organe nach dem Tode.

Knochenmark: Der Zellenreichtum viel grösser als nach dem Alter des Tieres zu erwarten wäre. Die Vermehrung betrifft hauptsächlich die erythroblastischen Elemente. Die weissen Elemente gleichfalls sehr zahlreich vorhanden. In dem gegenwärtigen Mischverhältnis machen die Myelozyten den Hauptanteil aus. Sonst nur Hyperämie zu konstatieren.

Milz: Der Zellgehalt der Pulpa und der Follikel ungeheuer stark reduziert. Das Stützgewebe tritt deutlich hervor. Die Bluträume leer. Leichte Vermehrung des Pigments und des Bindegewebes.

Es ist merkwürdig, dass der hier erhobene Befund fast bis in die Einzelheiten mit dem der Thorium X-Fälle übereinstimmt. Nur insofern besteht hier ein Unterschied, als die Hyperplasie des Knochenmarks hauptsächlich durch die Vermehrung der erythroblastischen Elemente bedingt wird. Inwieweit diese Vorgänge in Zusammenhang stehen, müssen wir dahingestellt lassen. Es wäre nur vielleicht daran zu denken, dass diese wiederholten grossen Blutentziehungen unbedingt als eine Schädigung für den Organismus und besonders für die blutbildenden Organe zu betrachten sind.

In dem nächsten Fälle haben wir die Wirkung ähnlicher Blutentnahmen wie in dem vorigen zu studieren versucht, als das Tier aber noch unter der Wirkung des Thorium X stand.

Kaninchen Nr. 63.

Blutentnahme	Thorium X	Versuchstage	Gewicht g	Hämoglobin	Erythrozyten	Leukozyten
30 ccm	0,05 mg	1	1700	60	6 320 000	7700
		25	1800	48	4 540 000	7700
		32	1870	45	5 200 000	7200
30 ccm	0,05 mg	43	2000	43	4 740 000	5800
		46	1820	38	4 040 000	3050
27 ccm		50	1870	40	3 330 000	1880
22 ccm		57	1850	40	3 340 000	2500
		61	2150	40	3 200 000	5600
32 ccm		64	2070	43	3 600 000	2800
	0,05 mg	65	—	—	—	—
		68	2000	43	3 740 000	2700
30 ccm		71	2020	—	—	—
		74	2050	42	3 540 000	3400
25 ccm		78	2020	53	4 140 000	4700
		81	1950	41	3 280 000	5300
30 ccm		85	1900	39	3 780 000	5700
	0,025 mg	89	1920	—	—	—
		92	1870	41	3 620 000	7180
		95	1750	50	4 240 000	6380
21 ccm		97	1620	—	—	—

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Knochenmark: Der Zellgehalt noch sehr gross, trotzdem er erheblich vermindert zu sein scheint. Das Stützgewebe tritt stark hervor. Die Zellen liegen mehr diffus verteilt. Sehr zahlreich sind die roten Knochenmarkselemente. Bei den weissen herrschen die Myelozyten vor, obschon die Polymorphkernigen auch zahlreich zu finden sind. Die Riesenzellen meistens verklumpt mit pyknotischen stark gefärbten Kernen. Auch viele Zellen mit pyknotischem Kern und Kernbröckeln. Kleine Blutungen.

Milz: Stark anämisch. Die Bluträume fast ganz leer. Der Zellgehalt der Pulpa scheint nur leicht vermindert zu sein. Die Lymphfollikel scharf gegen die Umgebung abgesetzt, auch kleiner und zellärmer als in der Norm. Leichte Vermehrung des Pigments und des Bindegewebes. Beachtenswert war auch die enorme Menge von Zellen mit phagozytärem Charakter.

Wir sehen, dass das Tier ein ähnliches Verhalten zeigt, wie das vorige. Hier konstatieren wir wieder, dass das Körpergewicht nicht abnimmt, sondern stark zunimmt, trotz der wiederholten Einspritzungen von Thorium X, Einspritzungen, die ganz enorme Leukopenien zu erzeugen imstande waren. Das ist wieder ein Beweis dafür, dass die Abnahme des Körpergewichts nicht zu den Symptomen der Thorium X-Vergiftung zu gehören braucht. Besonders beachtenswert in diesem Falle ist das Verhalten des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen. Wir können wahrnehmen, dass sie nicht mehr leiden als die im vorigen Falle, in welchem kein Thorium X verabreicht war. Es scheint sogar, wenn man nach dem Färbeindex urteilt, als ob die hämatopoietischen Organe eine bessere Reaktion gezeigt hätten. Wie dem auch sei, so können wir doch die wichtige Tatsache feststellen, dass das erythropoietische System eine regenerative Reaktion entfalten kann, selbst wenn es unter der direkten Wirkung des Thorium X steht und wenn sich dabei noch eine starke Leupenie geltend macht. Diese beiden Umstände sind geeignet, gewissermassen den sogenannten refraktären Zustand der roten Blutkörperchen gegen das Thorium X zu erklären.

Wir wissen jetzt, dass die Leukopenie mit einer Hyperplasie des Knochenmarks vereinbar sein kann. Die Annahme, dass die Leukopenie nur durch eine Hypofunktion, eine Insuffizienz, eine Vernichtung der blutbildenden Organe zustande kommt, ist ein falscher Schluss, den man aus pathologischen Veränderungen gezogen hat, die durch ungeheure Mengen von strahlender Energie erzeugt waren; wenn er überhaupt zutreffend sein kann, ist er es nur für die Fälle von schnell tödlich endender Vergiftung. Dasselbe gilt für die roten Blutkörperchen. Das Fehlen einer Anämie oder irgend einer anderen Veränderung bei den Erythrozyten ist nur bei der hyperakuten tödlichen Vergiftung, eventuell durch eine lange Lebensdauer dieser Zellen, zu erklären. Bei den anderen Fällen kann keinesfalls diese Erklärung als richtig gelten. Wir haben gesehen, dass bei vielen Fällen, lange Zeit nach der Thorium X-Einspritzung, sich eine langdauernde, zuweilen sehr starke Anämie entwickelt. Es wäre naheliegend, sie durch die alte Theorie so zu erklären, dass die Erythrozyten infolge ihrer langen Lebensdauer so lange Zeit

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

normal im Blute weilen konnten und dass die Anämie erst eintrat, wenn sie alt geworden, anfingen zugrunde zu gehen. Das Knochenmark wäre dann noch nicht völlig regeneriert, um diesen Untergang zu decken. Die Theorie wäre leicht in Einklang mit allen bekannten Tatsachen zu bringen. Sie ist auch ausgesprochen worden. Sehr interessant war noch, dass man histologische Veränderungen bei den roten Blutkörperchen gefunden hat, Veränderungen, die erst lange nach der Thorium X-Einspritzung eintraten und die also in demselben Sinne gedeutet werden mussten. Wir haben auch solche Veränderungen studiert und werden bald darauf zurückkommen. Aus allen unseren Versuchen geht hervor, dass die obige Vorstellung nicht richtig sein kann. Die spät eintretende Anämie und die Veränderungen der Erythrozyten können nur als eine indirekte Schädigung aufgefasst werden, wovon schon mehrmals die Rede war. Sie können nicht auf Insuffizienz oder Hypoplasie des erythropoietischen Systems zurückgeführt werden. Unsere zuletzt erwähnten Versuche mit Blutentnahmen und Thorium X-Einverleibung beweisen dies zur Genüge. Sehr merkwürdig wäre auch, dass diese Ausfallserscheinungen erst zu einer Zeit eintreten sollten, in welcher meistens die Leukozyten schon meist zur Norm zurückgetreten waren. Nach unseren Versuchen ist noch weiter anzunehmen, dass im Gegenteil durch das Thorium X ein Mehrverbrauch von Erythrozyten im Körper stattfindet. Die Pigmentmilz, die wir immer und immer wieder unter der Thorium X-Wirkung entstehen sehen, ist zweifellos ein Zeichen dieses vermehrten Verbrauches. Der Umstand, dass sie auch bei den Fällen, bei welchen keine Anämie sich entwickelt hat, gefunden wird, lässt schliessen, dass dieser Mehrverbrauch durch eine Ueberproduktion vollständig gedeckt wird. Durch unsere Versuche hat dieses Verhalten an sich nichts Merkwürdiges.

Histologische Veränderungen der Erythrozyten.

Was die feinen Veränderungen der roten Blutkörperchen unter der Thorium X-Wirkung anbetrifft, können wir zum Teil den Befund Arneths bestätigen. Durch mittelgrosse Thoriumdosen konnten wir auch bei den Erythrozyten die Entwicklung einer progressiven Polychromatophilie und Anisozytose konstatieren, die wenige Tage nach der Injektion beginnt und ihren Höhepunkt um die vierte Woche herum erreicht.

Die Polychromatophilie entwickelt sich derart, dass zuerst vereinzelte leichte Polychromatophile erscheinen, deren Zahl immer grösser und deren Polychromatophilie immer ausgeprägter wird, sodass man auf der Höhe des Prozesses 10 und mehr solcher Zellen im Gesichtsfeld finden kann. Von Anfang an kann man auch beobachten, wie viele von diesen Zellen die Tendenz haben, sich stark zu vergrössern. Die Anisozytose verläuft ungefähr mit der Polychromatophilie parallel und die grössten Exemplare sind immer polychromatophil. Wenn die Polychromatophilie ungefähr auf ihrem Höhepunkt angelangt ist, beginnen basophil

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

punktierte ortho- und polychromatische Erythrozyten zu erscheinen, deren Zahl dann immer grösser und grösser wird, um den Höhepunkt zu erreichen, wenn die Polychromatophilie sich schon deutlich reduziert hat. Diese beiden Vorgänge verlaufen also nicht parallel. Wie sie zusammenhängen, müssen wir dahingestellt lassen. Wenn die Punktierung am stärksten ist (und dann kann man zwischen den Ortho- und Polychromatophilen 10 und mehr solcher Zellen im Gesichtsfeld finden), sind fast alle vorhandenen Polychromatophilen punktiert. Diese Punktierung entwickelt sich allmählich; im Anfang ist sie nur angedeutet, wird nachher immer stärker und dann findet man nebeneinander deutliche fein und grob punktierte Zellen. Eine Poikilozytose wurde niemals beobachtet.

Die Polychromatophilie, die Punktierung, die Anisozytose dauern mit Schwankungen eine Zeitlang — ungefähr 2 Wochen — an, um dann allmählich abzuklingen. Bei allen diesen Vorgängen scheint noch die Individualität des einzelnen Tieres eine grosse Rolle zu spielen. Nicht nur in der Zeit, in welcher sie erscheinen und verschwinden, sondern in der Stärke, wie sie sich ausprägen, kann man die stärksten Variationen beobachten. Das ist vielleicht davon abhängig, dass man oft schon bei normalen Kaninchen eine deutliche Polychromatophilie, sowie auch oft eine Anisozytose feststellen kann. Das ist eine schon mehrfach gemachte Beobachtung, die wir ebenfalls zu verschiedenen Malen anstellen konnten. Die Polychromatophilie ist zuweilen derart ausgeprägt, dass man mehrere Exemplare im Gesichtsfeld finden kann. Dabei können einige Zellen so stark pychromatisch sein, dass man sie durch eine oberflächliche Beobachtung für Lymphozyten halten könnte. Alle diese Umstände erschweren beträchtlich die Beurteilung solcher Vorgänge bei der Thorium X-Wirkung.

Hier möchten wir eine Angabe Arneths näher analysieren.

Er berichtet über einen Fall, in welchem eine zweite Thorium X-Injektion gemacht wurde, folgendermassen: „Etwa sieben Wochen nach der ersten Injektion (600000 M.-E.) waren die roten Blutkörperchen noch nicht zu den normalen Verhältnissen zurückgekehrt. Es war noch fast in jedem Gesichtsfelde ein polychromatischer Erythrozyt zu finden, auch punktierte, ausserdem geringe Anisozytose und sogar bei längerem Durchmustern des Präparates ein Normoblast. Es wurde dann dem Tier eine Dosis von 2000000 M.-E. Thorium X injiziert. Das Resultat war ein umgekehrtes. Die pathologischen Zellformen schwanden immer mehr aus dem Blutbilde, und 5 bis 6 Tage nach der Einspritzung war der Blutbefund fast normal. Auch noch 3 Wochen später waren die Roten noch normal; es war keine Anisozytose vorhanden und nur etwa in jedem zehnten Gesichtsfelde ein Polychromatischer zu finden, das also zu einer Zeit, in welcher der Höhepunkt der Erythrozytenschädigung durch eine einzige Injektion zu finden ist."

Arneth schliesst dann auf eine gegenteilige Wirkung: „bei vorher normalem Blutbilde der Erythrozyten erzeugt die Thorium X-Injektion eine Schädigung desselben, bei vorher geschädigtem Blutbilde dagegen eine Sanation desselben." Aus diesem Befunde schliesst er dann noch, dass die günstige Wirkung des Thorium X bei der perniziösen Anämie sich so leichter verstehen lässt. Dies sind sicher viel zu weitgehende Folgerungen. Wir müssen zuerst bemerken, dass die Sanation des durch

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:28 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

eine erste Thorium X-Einspritzung geschädigten Blutbildes der Erythrozyten durch eine zweite Thorium X-Injektion um so merkwürdiger erscheint, als diese zweite Injektion ungeheuer gross, fast als eine tödliche zu betrachten war (2000000 M.-E.). Dies würde schon an sich ein höchst unverständliches biologisches Verhalten sein. Ob das Blutbild der Roten vor der zweiten Injektion noch durch die erste geschädigt war, oder ob wir es da nur mit einem zufälligen Befund zu tun haben, sind Fragen, die nicht zu beantworten sind. Wir haben jedenfalls gesehen, dass die Polychromasie und die Anisozytose oft bei dem normalen Kaninchen zu finden sind. Der Normoblast kann auch im peripheren Blut anscheinend ganz gesunder Kaninchen gefunden werden. Die Hauptsache ist aber, dass Arneth seine Schlüsse nur aus einem einzigen Falle gezogen hat, einem Falle, in welchem keine Hämoglobinbestimmung und keine Erythrozytenzählung stattgefunden hat. Bei unseren Experimenten konnten wir zuweilen durch eine erste oder eine zweite Thorium X-Injektion die pathologischen Formen der roten Blutkörperchen zum Schwinden bringen. Dies war aber kein konstanter Befund. In vielen Fällen konnten wir auch, wenn schon die Erythrozyten normal oder fast normal waren, durch eine zweite Thorium X-Einspritzung wieder dieselben pathologischen Veränderungen eintreten sehen. Dass aber, wie Arneth annimmt, eine zweite, fast tödliche Thorium X-Injektion eine Sanation der Erythrozyten erzeugen sollte, ist nach all dem, was wir jetzt von der Thorium X-Wirkung wissen, als unmöglich zurückzuweisen. Um den Vorgang aufzuklären, wäre an die vermehrte Zerstörung von Erythrozyten in der Milz zu denken. Dass dabei die jungen oder alten, oder besser die pathologischen Formen, zuerst zugrunde gehen sollten, wäre an sich nicht wunderlich.

IV. Partielle Ergebnisse.

47. Das Hämoglobin und die Erythrozyten können sich regenerieren und selbst gewaltig überkompensiert werden, wenn ein Tier unter einer Thorium X-Wirkung steht, die das Körpergewicht und die Leukozytenzahl stark beeinträchtigt.

48. Dieser Umstand ist geeignet zu zeigen, wie wenig das erythropoietische System durch die Thorium X-Wirkung geschädigt zu werden braucht. Der Organismus kann unter der Wirkung des Thorium X intensiv leiden und dabei das erythropoietische System seine volle Funktion und selbst eine Hyperfunktion entfalten. Es ist dasselbe, das wir schon für das leukozytäre System kennen gelernt haben. Diese beiden Vorgänge sind leicht durch die gefundene Knochenmarkshyperplasie zu erklären.

49. Durch gleichzeitige Blutentnahme kann ein Tier ziemlich grosse Dosen Thorium X vertragen ohne an Körpergewicht abzunehmen, ja es kann sogar dabei beträchtlich zunehmen. Dieses Verhalten ist allein auf die Wirkung der Aderlässe zurückzuführen, weil die Aderlässe für sich allein imstande sind eine solche Wirkung zu entfalten, und weil die verabreichten Dosen Thorium X eher eine gewichtserniedrigende Wirkung

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ausüben würden. Wie sich diese beiden Wirkungen zusammen vereinigen, war nicht möglich aufzuklären. Doch geht daraus hervor, dass zu den Thorium X-Schädigungen ein Gewichtsverlust nicht zu gehören braucht. (Eine nächste gleichgrosse Thorium X-Einspritzung zeigt, dass die vorige nicht schadlos vertragen wurde.)

50. Die Annahme, dass die roten Blutkörperchen wenig unter der Thorium X-Wirkung leiden, weil sie eine lange Lebensdauer besitzen und so ohne Schaden lange in der Blutbahn verweilen können, kann nur für die Fälle von hyperakuten schnell tödlich verlaufenden Vergiftungen mit vollständiger Vernichtung des erythropoietischen Systems angenommen werden.

Bei den anderen Fällen muss aber eine Hyperdestruktion von Erythrozyten angenommen werden, die durch eine Hyperproduktion vollständig gedeckt werden kann.

Zusammenfassende Hauptschlüsse.

Das Thorium X ist imstande, nicht nur eine akute, unmittelbar tödliche Vergiftung, sondern auch eine chronische eventuell nach Monaten tödlich endende Vergiftung zu erzeugen.

Symptome dieser chronischen Thorium X-Schädigung können eine langdauernde Gewichtsabnahme oder eine langdauernde Anämie oder Leukopenie sein (in einem Fall hat die Leukopenie fast 3 Monate gedauert). Diese Symptome können isoliert oder miteinander kombiniert auftreten. Sie können auch alle drei fehlen und trotzdem kann das Tier noch unter der Wirkung des Thorium X leiden. Dies geht daraus hervor, dass die Einverleibung einer ganz kleinen Dosis Thorium X, die ganz geringe und vorübergehende Symptome bei einem nicht vorbehandelten Tiere hervorrufen würde, als zweite Injektion schwere Symptome und selbst den Tod herbeiführen kann, obgleich das Tier sich anscheinend in jeder Beziehung von der ersten Injektion vollständig erholt hat (der Körper kann seit langem frei von Thorium X sein, das Gewicht, das Hämoglobin, die Erythrozyten- und Leukozytenzahl können schon längst über die Anfangshöhe hinaufgestiegen sein).

Weder bei der akuten noch bei der chronischen Thorium X-Vergiftung kann man den Tod des Tieres auf Veränderungen der hämatopoietischen Organe zurückführen. Dies geht für die akute Vergiftung daraus hervor, dass die Knochenmarkselemente und besonders die Lymphfollikel der Milz noch zum grossen Teil erhalten, und dass neben den Zerstörungsvorgängen deutliche Zeichen von Regeneration (Mitosen) zu finden sind, wenn das Tier unter der Vergiftung stirbt. Dafür spricht auch, dass man nach Applikation übertödlicher Giftdosen noch weitergehende Veränderungen finden, und auch durch Röntgenstrahlen viel stärkere Zerstörungen der blutbildenden Organe erzeugen kann, ohne dass die Tiere unmittelbar daran zugrunde gehen. Was die chronische Vergiftung anbetrifft, so kann sie keinesfalls in Zusammenhang mit Schädigungen der

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

blutbildenden Organe gebracht werden. In solchen Fällen, und selbst wenn das Tier unter der indirekten Wirkung des Thorium stirbt, findet man das Knochenmark in hyperplastischem Zustande.

Die Leukopenie hat uns lange irregeführt, den Thorium X-Tod immer auf die morphologischen Läsionen der hämatopoietischen Organe zurückführen zu wollen. Sie muss jetzt als ein konkomitierendes, nebensächliches Symptom aufgefasst werden. Sie braucht keinesfalls der Ausdruck der Vorgänge zu sein, die sich in den blutbildenden Organen abspielen. Sie kann am stärksten sein, wenn das Knochenmark direkt in Hyperplasie sich befindet. Ihre untergeordnete Bedeutung geht auch daraus hervor, dass während ihres Bestehens enorme Eiterungen sich entwickeln können oder dass eine Pneumonie zu normaler Resolution kommen kann. Sie kann auch fehlen, wenn das Tier schwer mit Thorium vergiftet ist. Ungefähr dasselbe gilt für die Vorgänge, die sich an dem erythropoietischen System abspielen. Das Hämoglobin und die Erythrozyten können sich regenerieren und selbst gewaltig überkompensiert werden, wenn ein Tier unter einer Thorium X-Wirkung steht, die das Körpergewicht und die Leukozytenzahl stark beeinträchtigt.

Aus unseren Experimenten müssen wir mit bezug auf die blutbildenden Organe annehmen, dass eine enorm verschiedene, ja eine direkt entgegengesetzte Wirkung zwischen den Röntgenstrahlen einerseits und dem Thorium X andererseits besteht. Das Thorium X übt direkt nur eine als geringfügig zu bezeichnende Wirkung auf das lymphoide Gewebe aus. Das myeloische Gewebe wird dagegen von ihm früher und intensiver geschädigt. Dies geht nicht nur aus den anatomischen Läsionen, sondern auch aus den Blutuntersuchungen während des Lebens hervor. Daraus erklärt sich auch in vieler Hinsicht die Verschiedenheit ihrer Wirkung bei einem und demselben Krankheitsfalle.

Erklärungen der Figuren auf Tafel III.

Figur 1. Mikrophotographie Lumière. Leitz: Obj. $^1/_{12}$ a, Komp.-Ok. 6, Vergr. 800:1. Knochenmark des Kaninchens Nr. 8 (akute tödliche Vergiftung). Neben den Zerstörungsvorgängen deutliche Zeichen von Regeneration (Mitosen).

Figur 2. Leitz: Obj. 5, Ok. 0, Tub. 175. Eosin-Hämatoxylin. Milz desselben Kaninchens (akute tödliche Vergiftung). Die Lymphfollikel relativ gut erhalten; die Hauptveränderungen spielen sich in der Pulpa ab (vgl. Figur 5.)

Figur 3. Leitz: Obj. 3, Ok. 1, Tub. 175. Eosin-Hämatoxylin. Knochenmark des Kaninchens Nr. 30 (chronische Vergiftung). Enorme Hyperplasie der Knochenmarkselemente, die mit einer starken Leukopenie einherging.

Figur 4. Leitz: Obj. 3, Ok. 1, Tub. 175. Eosin-Hämatoxylin. Milz des Kaninchens Nr. 67 (chronische Vergiftung). Ungeheure Menge von Pigment, Verminderung der Follikel- und Pulpazellen, Vermehrung des Bindegewebes.

Figur 5. Leitz: Obj. 3, Ok. 0, Tub. 175. Eosin-Hämatoxylin. Milz des Kaninchens Nr. 70 (schwere akute Vergiftung; das Tier ist auf der Höhe der Leukopenie, 7 Tage nach der Thorium X-Einspritzung, getötet worden). Die Lymphfollikel fast normal, Hauptschädigungen in der Pulpa.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Figur 6. Leitz: Obj. 3, Ok. 3, Tub. 14. Hämatoxylin-Eosin. Lymphdrüse — Akute Thorium X-Vergiftung. Enorme, zahlreiche Blutungen, die Lymphozyten zum Teil ganz gut erhalten.

Bibliographie.

1) Alexander, A., Verhandlungen d. Berliner med. Gesellsch. Berliner klin. Wochensch. 1913. Nr. 51. — 2) Arneth, Zum Verständnis der Wirkung der Röntgenstrahlen bei der Leukämie. Ebenda. 1905. Nr. 29, 38. — 3) Derselbe, Zum Verständnis des Verhaltens der weissen und roten Blutzellen bei der Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen. Münchener med. Wochenschr. 1905. Nr. 32, 33, 34. — 4) Derselbe, Die Thorium X-Wirkung auf das Blutzellenleben. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 16 u. 17. — 5) Derselbe, Thorium X bei perniciöser Anämie. Berliner klin. Wochenschr. 1914. Nr. 4. — 6) Aubertin, Modifications du sang chez les radiologues professionnels. Compt. rend. de la soc. de biol. 1912. I. Vol. 72. — 7) Derselbe, Die Wirkungsweise der Röntgentherapie bei der myeloiden Leukämie. Ref. Strahlentherapie. Bd. 1. H. 1. — 8) Aubertin et Delamarre, Action du radium sur le sang. Compt. rend. de la soc. de biol. 1908. Nr. 64. — 9) Aubertin et Giroux, Action des rayons X sur les éosinophiles. La presse méd. 1912. Nr. 57. — 10) Aubertin et Beaujard, Action des rayons X sur le sang et les organs hématopoiétiques. Compt. rend. de la soc. de biol. Vol. 58. p. 190. — 11) Dieselben, Action des rayons X sur le sang et la moëlle osseuse. Folia haemat. 1908. Bd. 6. — 12) Dieselben, Les rayons X et les variations leucocytaires des leucémies. Arch. gén. de méd. 1905. I. — 13) Dieselben, Action comparée des rayons X sur le sang dans les leucémies myélogène et lymphatique. Compt. rend. de la soc. de biol. 1905. Vol. 58. — 14) Baisch, Röntgenbehandlung tuberkulöser Lymphome. Strahlentherapie. Bd. 1. H. 3. — 15) Béclère, Gibt es Fälle von myeloider Leukämie, die ausnahmsweise gegen die Radiotherapie refraktär sind? Ref. Ebenda. 1914. Bd. 1. H. 1. — 16) Béclère und H. Béclère, Die radiotherapeutische Behandlung der Leukämie. Ebenda. 1913. Bd. 3. — 17) v. Benczur, Ueber Heilerfolge mit Radiumemanationskuren. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 3. — 18) Bergonié et Tribondeau, Étude expérimentale de l'action des rayons X sur les globules rouges du sang. Compt. rend. de la soc. de biol. 1905. Nr. 65. — 19) Benjamin, v. Reuss, Sluka und Schwarz, Beiträge zur Frage der Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. Münchener med. Wochenschr. 1906. Nr. 1. — 20) Bickel, Weitere Beiträge zur Thorium X-Therapie bei Anämie usw. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 8. — 21) Derselbe, Beitrag zur Thorium X-Behandlung der perniziösen Anämie. Ebenda. 1912. Nr. 28. — 22) Bohn, Influence des rayons du radium sur les animaux en voie de croissance. Compt. rend. de l'acad. des sciences. 1903. Vol. 136. — 23) Bordier, Biochemische Wirkung der Strahlen, insbesondere der Röntgenstrahlen. Strahlentherapie. Bd. 2. — 24) Bouchard, Curie, Balthazard, Zitiert nach Gudzent. Ebenda. Bd. 1. — 25) Briganti-Colonna, Die Wirkung der X-Strahlen bei der experimentellen Leukozytose. Ref. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1906. Bd. 17. — 26) Brill, Krieser u. Zehner, Ueber die Verteilung von Thorium X im Organismus und die Ausscheidung desselben. Strahlentherapie. Bd. 1. — 27) Brill u. Zehner, Ueber die Wirkungen von Injektionen löslicher Radiumsalze auf das Blutbild. Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 27. — 28) Bumm, Weitere Erfahrungen über Karzinombestrahlung. Ebenda. 1914. Nr. 5. — 29) Butcher, Ueber die Grundlage der Röntgen- und Radiumtherapie. Strahlentherapie. Bd. 2. — 30) de la Camp, O., Kritisches Referat über die bisherigen Erfahrungen der Behandlung der Leukämie und Pseudoleukämie mit Röntgenstrahlen. Ther. d. Gegenw. März 1905. — 31) Chambers u. Russ, Zitiert nach Lazarus-Barlow. Strahlentherapie. Bd. 3. H. 2. — 32) Christen, Ueber die physikalischen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und physiologischen Grundlagen der Tiefentherapie. Ebenda. Bd. 1. — 33) Cohn, Max, Wachstumsstörungen infolge von Röntgenisierung. Verhandlungen d. Deutschen Röntgengesellschaft. 1907. Bd. 3. — 34) Curschmann u. Gaupp, Ueber den Nachweis des Röntgen-Leukotoxins im Blut bei lymphatischer Leukämie. Münchener med. Wochenschr. 1905. Nr. 50. — 35) v. Decastello u. Kienböck, Die Radiotherapie der Leukämien. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 1907. Bd. 11. — 36) Delbanco, E., Verschwinden der Warzen beider Hände nach Röntgenbestrahlung einer Hand. Ref. Strahlentherapie. 1914. Bd. 1. H. 1. — 37) Dieterich, Ein Fall von Spätschädigung bei Röntgentiefentherapie. Ref. Ebenda. — 38) v. Domarus, Weitere Beiträge zur biologischen Wirkung des Thorium X. Ebenda. Bd. 4. H. 2. — 39) Dominici, Die Rezeptivität der normalen und pathologischen Gewebe für die Radiumstrahlung. Ebenda. Bd. 3. H. 2. — 40) Derselbe, Zitiert nach Gudzent. Ebenda. 1913. Bd. 2. — 41) Eggers, H., Experimentelle Beiträge zur Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die Thymus und das Blut von Kaninchen. Zeitschr. f. Röntgenkd. u. Radiumforschung. 1913. Bd. 15. — 42) Engelmann, Ueber Radiumemanationstherapie. Ther. d. Gegenw. September 1913. — 43) Falta, Chemische und biologische Wirkung der strahlenden Materie. Strahlentherapie. Bd. 2. H. 2. — 44) Falta, Krieser u. Zehner, Ueber die Behandlung der Leukämie mit Thorium X. Wiener klin. Wochenschr. 1913. Nr. 12. — 45) Dieselben, Behandlung von Lymphdrüsentumoren mit Thorium X. Med. Klinik. 1912. Nr. 37. — 46) Fraenkel, A., Ueber die Resistenz der farblosen Blutzellen. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 42. — 47) Fränkel u. Budde, Histologische, zytologische und serologische Untersuchungen bei röntgenbestrahlten Meerschweinchen. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 20. — 48) Frenau, Schramek u. Zarzycki, Ueber Wirkung von Polonium. Strahlentherapie. Bd. 3. H. 1. — 49) Flürcken, Beiträge zur Therapie der perniziösen Anämie. Münchener med. Wochenschr. 1914. Nr. 23. — 50) Försterling, Wachstumsstörungen infolge Röntgenbestrahlung. Verhandlungen d. Deutschen Röntgengesellschaft. 1907. Bd. 3. — 51) Friedrich, Histologische Untersuchung eines intrauterin mit Röntgenstrahlen bestrahlten menschlichen Fötus. Zeitschr. f. Röntgenkd. u. Radiumforschung. 1910. H. 12. — 52) Garis, Ueber die Wirkung der Röntgenstrahlen auf experimentelle Leukozytose. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1908. Nr. 22. — 53) Görl, Jetzige Behandlung der Leukämie. Ref. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 30. — 54) Gramegna et Quadrone, Sur quelques altérations du sang chez les animaux soumis à l'action des rayons de Röntgen. Arch. gén. de méd. 1905. T. 2. — 55) Gudzent, Zur Frage der Vergiftung mit Thorium X. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 20. — 56) Derselbe, Biologisch-therapeutische Versuche mit Thorium X und seinen Zerfallsprodukten. Verh. d. deutschen Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1912. — 57) Derselbe, Einwirkung von Strahlen und radioaktiven Substanzen auf das Blut. Strahlentherapie. 1913. Bd. 2. — 58) Derselbe, Ueber Dosierung und Methodik der Anwendung radioaktiver Stoffe bei inneren Krankheiten und die erzielten Heilwirkungen. Berliner klinische Wochenschr. 1913. Nr. 35. — 59) Gudzent u. Halberstaedter, Ueber berufliche Schädigungen durch radioaktive Substanzen. Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 13. — 60) Gudzent u. Hügel, Ueber den Einfluss verschieden hoher Dosen von Radiumemanation auf das Blutbild. Rad. in Biol. u. Heilk. 1913. Bd. 2. H. 7. — 61) Halberstaedter, Experimentelle Untersuchungen an Trypanosomen über die biologische Strahlenwirkung. Berliner klin. Wochenschr. 1914. Nr. 6. — 62) Heineke, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf innere Organe. Mitteil. aus d. Grenzgeb. der Med. u. Chir. 1905. Bd. 14. — 63) Derselbe, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Knochenmark usw. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1905. Nr. 78. — 64) Derselbe, Wie verhalten sich die blutbildenden Organe bei der modernen Tiefenbestrahlung? Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 48. — 65) Derselbe, Wirkung der Radiumstrahlen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

auf normale Gewebe. Verh. d. med. Ges. in Leipzig. Med. Klinik. 1914. Nr. 5. — 66) Derselbe, Zur Theorie der Strahlenwirkung, insbesondere über die Latenzzeit. Münchener med. Wochenschr. 1914. Nr. 15. — 67) Henry et Meyer, Actions des radiations du radium sur les globules rouges. Compt. rend. de la soc. de biol. 1913. Bd. 55. — 68) Hirschfeld, Verhandlungen der Gesellschaft der Charitéärzte, 9. Jan. 1913. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 8. — 69) Hirschfeld u. Meidner, Ueber die bisherigen Ergebnisse unserer Tierversuche mit Thorium X. Ebenda. 1912. Nr. 28. — 70) Dieselben, Experimentelle Untersuchungen über die biologische Wirkung des Thorium X nebst Betrachtungen über seinen Einfluss auf Tier- und Menschentumoren. Zeitschr. f. klin. Med. 1913. Bd. 77. H. 5 u. 6. — 71) Hertwig, O., Radiumeinwirkung auf das lebende Gewebe und embryonale Entwicklungsprozesse. Lazarus, Handbuch der Radium-Biologie und Therapie. Wiesbaden 1913. — 72) Holzknecht, Ueber die Tiefenverteilung der Strahlenwirkung. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. 1905. Bd. 8. H. 3. — 73) Hörder, Kritisches Referat über den Stand der Thorium X-Therapie. Zeitschr. f. Röntgenkunde. 1913. Bd. 15. — 74) Ischin u. Dieterle, Einfluss des Röntgenlichtes auf den wachsenden Organismus. Ref. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. Bd. 16. — 75) v. Jagic, Schwarz u. Siebenrock, Blutbefunde bei Röntgenologen. Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 27. — 76) Kahn, Physikalische, chemische und biologische Eigenschaften von Thorium X. Strahlentherapie. Bd. 2. H. 2. — 77) Kahn, F., Thorium X in der Therapie innerer Krankheiten. Ebenda. Bd. 4. H. 1. — 78) Klemperer, G., Demonstration von Präparaten von perniziöser Anämie nach Thorium X-Behandlung. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 27. — 79) Klemperer u. Hirschfeld, Weitere Mitteilungen über die Behandlung der Blutkrankheiten mit Thorium X. Therapie d. Gegenwart. Februar 1913. — 80) Klieneberger, Die Röntgenbehandlung der myeloischen Leukämie. Strahlentherapie. Bd. 2. H. 2. — 81) Derselbe, Die Behandlung der Leukämie. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. 1913. Bd. 20. — 82) Krönig, Gauss u. Wätgen, Weitere Erfahrungen bei der nicht operativen Behandlung des Krebses. Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 15 u. 16. — 83) Krüger, Zur Frage der Fernwirkung der Röntgenstrahlen. Strahlentherapie. Bd. 3. H. 2. — 84) Derselbe, Experimentelle Untersuchungen zum Röntgenschutz mit besonderer Berücksichtigung der Sekundärstrahlenwirkung. Ebenda. 1913. Bd. 3. H. 2. — 85) Krause, Paul, Die Röntgentherapie der Leukämie. Schmidts Jahrb. Juli 1913. Bd. 18. — 86) Derselbe, Zur Röntgenbehandlung von Bluterkrankungen. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. 1905. Bd. 8. — 87) Derselbe, Kritische Beiträge zur Kenntnis der Röntgentieftherapie. Ebenda. 1913. Bd. 20. H. 2. — 88) Krause, Vergleich der Wirkung von Thorium X und Röntgenstrahlen. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 13. — 89) Krause u. Ziegler, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf tierische Gewebe. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. 1906. Bd. 10. H. 3. — 90) Lazarus, P., Aktinium-Behandlung, insbesondere der perniziösen Anämie. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 48. — 91) Derselbe, Moderne Radiumtherapie. Ebenda. 1914. Nr. 14. — 92) Derselbe, Stand und neue Ziele der Radium-Mesothoriumtherapie. Ebenda. 1914. Nr. 5 u. 6. — 93) Lazarus-Barlow, Die Wirkung radioaktiver Substanz und deren Strahlen auf normales und pathologisches Gewebe. Strahlentherapie. Bd. 3. H. 2. — 94) Levy, Ueber Veränderungen der weissen Blutkörperchen nach Zuführung therapeutischer Dosen von Radiumemanation durch Inhalation und Trinken. Radium in Biologie und Heilkunde. 1912. Bd. 2. H. 1. — 95) Lhermitte, Les modifications du sang chez les radiologues. Semaine médicale. 1912. Nr. 5. — 96) Linser u. Helber, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1905. Bd. 83. — 97) Löwenthal, Ueber die Indikationen der Rädiumtherapie bei inneren Krankheiten. Strahlentherapie. Bd. 1. H. 1. — 98) Löhe, Toxikologische Beobachtungen über Thorium X bei

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mensch und Tier. Virchows Arch. 1912. Bd. 209. H. 1 u. 2. — 99) Lommel, Stoffwechseluntersuchungen bei tödlicher Röntgenbestrahlung. Med. Klinik. 1907. Nr. 26. — 100) London, Action physiologique de la radioactivité faible. Le Radium. 1905. Nr. 12. — 101) Derselbe, Das Radium in der Biologie und Medizin. Leipzig 1911. — 102) Lossen, Die biologischen Wirkungen der Röntgen- und Becquerelstrahlen. Ref. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. Bd. 11. — 103) Meseth, Thorium X bei inneren Krankheiten. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 38. — 104) Metzener, Zur Kenntnis der Organotropie bei Thorium X und Thorium B. Zeitschr. f. klin. Med. 1913. Bd. 77. — 105) Meyer, H., Die Grundlagen der Methodik der Röntgentherapie in der Gynäkologie. Strahlentherapie. Bd. 1. H. 3. — 106) Meyer u. H. Ritter, Experimentelle Studien zur Feststellung eines biologischen Normalmasses für die Röntgenstrahlenwirkung. Ebenda. Bd. 1. H. 2. — 107) Miller, Experimentelle Untersuchungen über die biologische Wirkung verschieden gefilterter Röntgenstrahlen. Ebenda. Bd. 2. H. 2. — 108) Müller, C., Operation oder Bestrahlung? Münchener med. Wochenschr. 1914. Nr. 22. — 109) Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Leipzig 1912. — 110) Nagelschmidt, Ueber Thoriumbehandlung der Leukämie. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 39. — 111) v. Noorden, Die Bedeutung der Therapie mit radioaktiven Substanzen für die innere Medizin. Strahlentherapie. Bd. 2. H. 1. — 112) Derselbe, Die Anwendung radioaktiver Substanzen zur Behandlung innerer Erkrankungen. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung. 1913. Nr. 2. — 113) Derselbe, Erfahrungen über Thorium X-Behandlung bei inneren Krankheiten. Therap. Monatsh. 1914. H. 1. — 114) v. Noorden u. Falta, Klinische Beobachtungen über die physiologische und therapeutische Wirkung grosser Dosen von Radiumemanation. Med. Klinik. 1911. Nr. 39. — 115) Dieselben, Radium in der inneren Medizin mit Anhang über Thorium X. P. Lazarus' Handb. d. Radium-Biol. u. Ther. — 116) Nowaczynski, Ueber den Einfluss des Thorium X auf die Harnsäureausscheidung bei Leukämie. Strahlentherapie. Bd. 1. H. 3. — 117) Orth, Verhandlungen der Berliner medizinischen Gesellschaft. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 19. — 118) Pappenheim u. Plesch, Experimentelle und histologische Untersuchungen zur Erforschung der Wirkung des Thorium X auf den tierischen Organismus. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1913. Bd. 12. H. 1. — 119) Dieselben, Einige Ergebnisse über experimentelle und histologische Untersuchungen zur Wirkung des Thorium X auf den tierischen Organismus. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 28. — 120) Perthes, Versuche über den Einfluss der Röntgenstrahlen und Radiumstrahlen auf die Zellteilung. Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 17 u. 18. — 121) Plesch, Zur biologischen Wirkung des Thoriums. Berliner klin. Wochenschr. 1912. Nr. 16. — 122) Derselbe, Fälle von perniziöser Anämie und Leukämie mit Thorium X behandelt. Ebenda. 1912. Nr. 20. — 123) Derselbe, Ueber die Dauer der therapeutischen Wirkung des Thorium X. Ebenda. 1912. Nr. 49. — 124) Plesch u. Karczag, Ueber Thorium X-Wirkung. Verh. d. deutschen Kongr. f. innere Med. Wiesbaden 1912. — 125) Plesch, Karczag u. Keetmann, Das Thorium X in der Biologie und Pathologie. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1913. Bd. 12. H. 1. — 126) Peters, Die Wirkung lokalisierter in Intervallen erfolgender Röntgenbestrahlung auf Blut, blutbildende Organe, Nieren und Testikel. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. Bd. 16. — 127) Pinkuss, Zur Behandlung des inoperablen Karzinoms mit Mesothorium und kombinierten Behandlungsmethoden. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 32. — 128) Régaud, Nogier u. Lacassagne, zit. nach Wetterer. Handbuch der Röntgentherapie. 1913—1914. — 129) Reifferscheid, zit. nach Sippel. Münchener med. Wochenschrift. 1913. Nr. 40. — 130) Rénon, Die Radiumtherapie der myeloiden Leukämie. Semaine méd. 1913. Ref. Strahlentherapie. Bd. 1. — 131) Rénon, Degrais, Dreyfus, Radiumtherapie der myeloiden Leukämie. Ebenda. Bd. 3. H. 2. — 132) Rénon, Degrais u. Thibaut, Ueber die Wirkung des Radiums auf die myeloide

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Leukämie und Extirpation der Milz. Journ. de physioth. 1913. Nr. 130. Bd. 1. Strahlentherapie. — 133) Ritter, Klinische Beobachtungen über die Beeinflussung der Ovarien durch Röntgenstrahlen. Strahlentherapie. Bd. 1. H. 1. — 134) Rosenstein, Verhandlungen der Berliner med. Gesellschaft, 10. Dezember 1913. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 51. — 135) Rost u. Krüger, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen von Thorium X auf die Keimdrüsen der Kaninchen. Strahlentherapie. Bd. 4. H. 1. — 136) Rudberg, Studien über die Thymusinvolution. Arch. f. Anat. u. Phys. Anat. Abt. 1907. Suppl. — 137) Salle u. v. Domarus, Beiträge zur biologischen Wirkung von Thorium X. Zeitschr. f. klin. Med. 1913. Bd. 78. — 138) Dieselben, Zur biologischen Wirkung von Thorium X. Strahlentherapie. 1913. Bd. 3. H. 1. — 139) Schaper, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Radiums auf die embryonalen und regenerativen Entwicklungsvorgänge. Deutsche med. Wochenschr. 1904. — 140) Schmid u. Géronne, Die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf die weissen Blutzellen und Mikrophotographien mit ultraviolettem Licht. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. 1907. Bd. 11. — 141) Albers-Schönberg, Das Problem der Heilwirkung der Röntgenstrahlen. Zeitschrift f. ärztl. Fortbildung. 1914. H. 1. — 142) Schüler, Ueber die Wirkungen von Radium auf Milztumoren. Berliner klin. Wochenschr. 1914. Nr. 7. — 143) Sebileau, Action des rayons X sur la gestation. Semaine méd. 1906. Nr. 56. — 144) Senn, Nicholas, Case of splenomedullary leukaemic successfully treated by the use of the Röntgen ray. Med. Rec. 1913. Vol. 64. No. 8. — 145) v. Seuffert, Heutiger Stand, Probleme und Grenzen der Strahlenbehandlung des Krebses. Strahlentherapie. April 1914. Bd. 4. — 146) Sippel, Die Behandlung der Uterusmyome mit Röntgenstrahlen. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 40. — 147) Sticker, A., Radium- und Mesothoriumbestrahlung. Ihre theoretischen Grundlagen und ihre praktische Anwendung in der Heilkunde. Strahlentherapie. Bd. 3. H. 1. — 148) Strauss, Strahlentherapie. Med. Klinik. 1913. Nr. 50 u. 51 und 1914. Nr. 15 u. 16. — 149) Derselbe, Beiträge zur Klinik der Hämatologie. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 32. — 150) Prado-Tagle, Beitrag zur ambulatorischen Trinkkurbehandlung mit Thorium X bei perniziöser Anämie. Ebenda. 1912. Nr. 52. — 151) Tatarsky, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf tierisches Blut. Zeitschr. f. med. Elektrologie u. Röntgenkde. 1907. Bd. 19. — 152) Thies, A., Wirkung der Radiumstrahlen auf verschiedene Gewebe und Organe. Mitteil. aus d. Grenzgeb. 1905. Bd. 14. — 153) Tschernorutzky, Ueber den Einfluss grosser Thorium X-Dosen bei experimenteller Anämie. Internat. Beiträge der Ernährungsstörungen. 1913. Bd. 4. Ref. Rad. in Biol. u. Heilkde. 1913. Bd. 2. — 154) Warthin, Ueber die in leukämischen Geweben durch Röntgenstrahlung hervorgerufenen Veränderungen. Strahlentherapie. 1914. Bd. 4. H. 2. — 155) v. Wassermann, A., Analyse der Wirkung radioaktiver Substanzen auf Mäusekrebs. Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 11. — 156) Wedd u. Russ, zit. nach Lazarus-Barlow. Strahlentherapie. Bd. 3. H. 2. — 157) Wermel, Ueber die Eigenschaften des Blutes bzw. Serums nach Einwirkung der Röntgenstrahlen. Münchener med. Wochenschr. 1914. Nr. 6. — 158) Werner und Werner u. Ascher, Ueber die chemische Imitation der Strahlenwirkung und ihre Verwertbarkeit zur Unterstützung der Radiotherapie. Strahlentherapie. Bd. 1. H. 4. — 159) Wetterer, Handbuch der Röntgentherapie. Leipzig 1913—1914. — 160) Wichmann, L., Allgemeine histologische Veränderungen der Gewebe unter dem Einfluss der Strahlenwirkung. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 22 u. 23. — 161) Wöhler, Experimentelle Beiträge zur Wirkung der Röntgenstrahlen auf menschliches Blut. Inaug.-Dissert. 1908. — 162) Ziegler, Ueber die klinischen und histologischen Folgeerscheinungen isolierter Milzbestrahlung mit Röntgenstrahlen. Zeitschr. f. Elektr. u. Röntgenkunde. 1907. Bd. 9.

Druck von L. Schumacher in Berlin N, 4.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

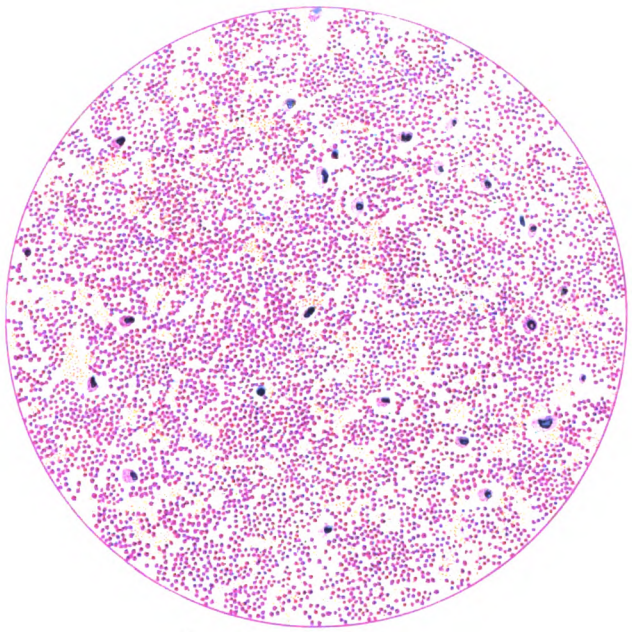


Fig. 3.

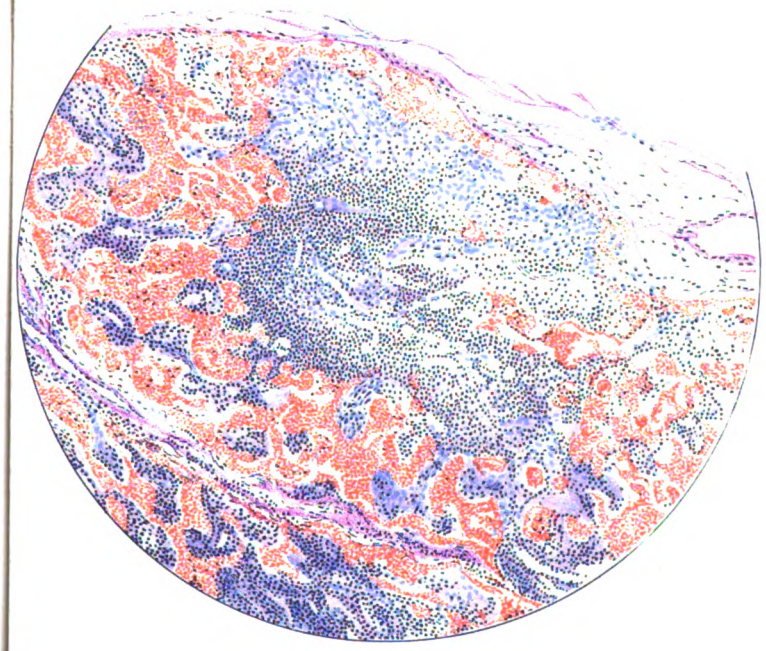


Fig. 6.

E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

XVI.

Aus dem biochemischen Laboratorium (Prof. Dr. M. Jacoby) des städtischen Krankenhauses Moabit in Berlin.

Ueber das Wesen der experimentellen Ausschwemmungsnephritis (Pohl) nach Uranvergiftung.

Von

L. Dünner.

Urämie ist chemisch durch Harnverminderung und Retention charakterisiert. Sie wird sowohl klinisch wie experimentell bei bestimmten Nierenschädigungen beobachtet und kann als ein wohlbekanntes Krankheitsbild in der Nierenpathologie gelten. Um so interessanter sind Beobachtungen, die Pohl vor einigen Jahren mitteilte, und die aus verschiedenen Gründen Gegenstand weiterer Untersuchung von anderer Seite geworden sind; denn die Pohlschen Experimente brachten ganz neue Gesichtspunkte zu der Frage der Urämie, insofern sie Folgeerscheinung der subakuten und chronischen Nephritis ist. Pohl fand nämlich, dass das äusserst starke Gift des Urannitrates in ganz geringen Dosen, etwa 0,00035 g, Kaninchen von mittlerem Gewicht subkutan injiziert ein merkwürdiges Krankheitsbild hervorrief: In den ersten Tagen nach der Einspritzung bleibt die Menge des Urins, der Eiweiss enthält, unverändert und auch die täglichen N- und NaCl-Mengen bewegen sich innerhalb derselben Grenzen wie vorher, um aber dann nach etwa 7—9 Tagen einen anderen Charakter anzunehmen. Es erfolgt nämlich eine recht starke Polyurie, die manchmal sogar das Doppelte, Dreifache und Vierfache der gewöhnlichen Harnmenge liefert. Mit der starken Polyurie geht eine erhöhte Ausschwemmung von N und NaCl einher. Dieser Zustand bleibt mehr oder weniger bis zum Tode der Versuchstiere bestehen, der ungefähr nach 14 Tagen erfolgt. Der Urin enthält vom Beginn der Vergiftung an Eiweiss, der prozentuale Gehalt geht allerdings im Verlaufe der Krankheit entsprechend der Steigerung der Polyurie herunter; jedenfalls aber ist Albumen bis zum Exitus der Kaninchen nachzuweisen. Die Nierensymptome sind um so imponierender, als in der Zeit der gesteigerten Ausscheidung an Wasser, N und NaCl die Kaninchen nicht mehr Futter und speziell nicht mehr Wasser zu sich nehmen; im Gegenteil, mit Fortschreiten des Krankheitsbildes nimmt die Fresslust immer mehr ab. Unter stetigem Gewichtsverlust sterben die Tiere in vollkommen atrophischem Zustand bei dauernder Harnsekretion. So ergibt sich, wie man aus den Pohlschen Versuchen er-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sehen kann, ein Symptomenkomplex, bei dem sich vergleichende Betrachtungen mit dem üblichen Bilde der Urämie aufdrängen, und man kommt zu dem Resultat, dass die Uranvergiftung (in bestimmter Konzentration) und die Urämie entgegengesetzte Symptome darbieten; auf der einen Seite Harnflut, Ausschwemmungen von N und NaCl, auf der anderen Harnverminderung bzw. Anurie, Retention von N und ev. auch von NaCl. Die Pohlsche Nephritis verdient noch aus einem anderen Grunde besonderes Interesse: Der charakteristische Symptomenkomplex der Ausschwemmung entwickelt sich nämlich nicht akut im direkten Anschluss an die Vergiftung, sondern setzt erst nach einigen Tagen ein. Es handelt sich also um eine subakute Nephritis. Pohl konnte in einer grösseren Versuchsreihe immer wieder die subakute Nephritis erzeugen, auf die nach einigen Tagen die Polyurie folgt, unter der die Tiere schliesslich zugrunde gehen. Um das Wesen dieser Affektion noch genauer zu präzisieren, insbesondere um die Herkunft der grossen Urinmenge zu eruieren, verminderte Pohl bei einigen mit Uran vergifteten Tieren die übliche Tageswasserration. Trotz der verminderten Wasserzufuhr stellt sich die Polyurie prompt ein und hält sich bis zum Tode. Diese Tiere scheiden durch den Harn mehr Wasser aus, als sie aufnehmen. Auch die Chlorentziehung scheint nicht, nach Pohl, die letzte Ursache der subakuten Urannephritis zu sein; denn Kochsalzzufuhr schützt nicht vor dem letalen Ausgang. Er vermutet daher, dass vielleicht in der Niere selbst die Bedingungen liegen, die die Polyurie im Gefolge haben. Daher unterwarf er die Nieren einer weitgehenden mikroskopischen Untersuchung.

Er fand immer nach 10—14 Tagen dauernder Erkrankung folgendes: Die Glomeruli erschienen völlig intakt, die Schlingen prall der ganzen Kapsel anliegend, hingegen die Tubuli contorti hochgradig verändert. Das Epithel derselben entweder nekrotisch oder fehlend. Die Tunica propria blossliegend. Wo die Epithelzellen mit normaler Farbspeicherungsfähigkeit noch vorhanden, sind sie niedrig und abgeplattet. Auch in der Medullaris fällt die Epithelverarmung als das Wesentliche auf. Die tubuläre Struktur des Gewebes ist ganz verloren gegangen und ist einem alveolären Bau gewichen. Die Niere sieht wie durchlöchert, gepinselt aus. Aus seinen Abbildungen glaubt Pohl schliessen zu dürfen, dass die erwähnten nekrobiotischen Epithelien mit dem Harnstrom ausgeschwemmt werden, dass ausserdem durch die starke Glomerularsekretion eine Dilatation der Harnkanälchen gesetzt wird.

Der pathologische Befund lässt in Pohl den Gedanken auftauchen — er erklärt selbst, dass er ihn keineswegs als bewiesen ansieht —, dass die Polyurie in ursächliche Beziehung mit dem Fehlen der Epithelien gebracht werden kann, derart, dass der dünne Harn das Glomerulusfiltrat darstellt, das nichts mit der harnausscheidenden Fähigkeit zu tun hat, das durch den Fortfall der Epithelien der Rückresorption entgangen ist.

Die pathologische Morphologie der Nieren bei subakuter Urannephritis, wie sie Pohl angibt, ist in der Folgezeit nicht unwidersprochen geblieben. Aus dem Aschoffschen Institut in Freiburg publizierte Baehr Arbeiten, die die Anatomie der Urannephritis behandelten. Baehr kommt zu anderen Resultaten wie Pohl.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Hier soll auf dieses Thema nicht näher eingegangen werden, da es in einer anderen Publikation, die gemeinsam mit Herrn Dr. Siegfried, der den anatomischen Teil meiner Tierversuche übernommen hat, erfolgt, ohnedies im Zusammenhang erörtert wird.

Für die folgenden Betrachtungen ist diese anatomische Meinungsdifferenz zunächst nicht direkt von Bedeutung. Wir können uns mit den biologisch interessanten Faktoren, die Pohl gefunden hat, vorerst bescheiden, dass, um es nochmals kurz zu rekapitulieren, ein mit einer bestimmten Menge Urannitrat vergiftetes Tier nach einiger Zeit starke Polyurie bekommt, die bis zum Ende anhält. Begleitet ist die Polyurie von einer erhöhten Ausscheidung von N und unter deutlicher Chlorverarmung kommen die Tiere zum Exitus. Der Gegensatz zwischen dem geläufigen Bilde der Urämie und der Pohlschen subakuten Nephritis ist eklatant. Die Studien Pohls veranlassen eine Reihe interessanter Fragen, deren Beantwortung in der vorliegenden Arbeit versucht werden soll.

1. Zunächst musste eine Nachprüfung der Pohlschen Experimente gemacht werden.

2. Bei der Pohlschen Urannephritis findet man neben den Symptomen, die wie die Albuminurie die Erkrankung der Nieren überhaupt anzeigen, eine erhebliche Ausschwemmung von Körperbestandteilen. Man muss sich nun fragen, ob diese Ausschwemmung eine Folge der gestörten Nierentätigkeit ist, oder ob sie eine ausser der Nierenschädigung durch das Uran bewirkte Schädigung anderer Organe ist. Es ist klar, dass es für die Pathologie der Nierenkrankheiten von grosser Bedeutung sein muss, wenn schwere Konsumption von Körpersubstanz durch eine primäre Nierenschädigung möglich ist. Der Lösung dieser Frage ist der zweite Teil gewidmet.

Der 3. Abschnitt soll Aufschluss geben, ob es möglich ist, die Pohlsche Nephritis pharmakologisch durch Kalksalze und Kochsalz zu beeinflussen.

I. Nachprüfung der Pohlschen Versuche.

Wir haben zunächst einige Tierversuche gemacht, die lediglich eine Nachprüfung der Pohlschen Experimente darstellen sollten, weil wir für unsere weiteren Versuche wissen mussten, ob und inwieweit individuelle Schwankungen möglich sind. Dazu sahen wir uns um so mehr veranlasst, als Baehr in seinen Arbeiten einzelne mit Uran vergiftete Tiere sah, deren Nephritis sich nicht mit dem im allgemeinen beobachteten Krankheitsbild deckte. Unsere reinen Pohl-Tiere dienten gleichzeitig als Kontrollen für andere Versuche. Der Verlauf der Vergiftung gestaltete sich derartig, dass er eine gesonderte Besprechung erfordert, der wir einige Bemerkungen über die Haltung der Tiere und die chemischen Untersuchungsmethoden vorausschicken wollen.

Wir haben, soweit es sich durchführen liess, Tiere von möglichst gleichem Gewicht in Stoffwechselkäfigen gehalten, die es gestatten, den gesamten Urin von 24 Stunden genau zu sammeln. Die Tiere wurden jeden Tag gewogen. Noch ehe die Vorperiode des Versuches angefangen wurde, liessen wir die Kaninchen einige Tage zur Gewichtseinstellung bei einer bestimmten Nahrung, für die wir im allge-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

meinen Hafer und Wasser bestimmten. Auf die Verabreichung von Rüben glaubten wir verzichten zu müssen, weil, wie auch schon Pohl erwähnt, Rüben zu viel Wasser enthalten, und es darauf ankommt, die Unabhängigkeit der Polyurie von dem zugeführten Wasser darzutun. Statt der Rüben gaben wir den Tieren Hafer, der wasserarm ist.

Im Verlauf unserer Versuche haben wir als tägliche Nahrung 90 g Hafer und 90 ccm Wasser als ausreichend kennen gelernt. Die nicht eingenommene Hafer- und Wassermenge wurde nach 24 Stunden zurückgewogen bzw. gemessen. Aus den Tabellen ist ersichtlich, dass nicht immer alles angebotene Futter bzw. Wasser von den Tieren genommen wurde. Die in den Tabellen angeführten Zahlen sind die tatsächlich gefressenen und getrunkenen Quantitäten. Eine Gewichtseinstellung der Tiere gelingt nun bei einer solchen Nahrung in wenigen Tagen. Es ist empfehlenswert, den Urin der Kaninchen auch schon in dieser Periode täglich auf Eiweiss, Zucker und Blut zu untersuchen. Wir haben des öfteren die unangenehme Beobachtung machen müssen, dass, noch ehe die eigentlichen Versuche begannen, der Urin Albumen enthielt. Solche Tiere müssen selbstverständlich aus dem Versuch ausscheiden. Andere Kaninchen wieder bekamen plötzlich kurz nach der Einstellung Albuminurie, noch ehe ihnen eine Injektion mit Urannitrat gegeben worden war. Auch diese müssen als zum Versuch untauglich ausscheiden. Es ist dringend notwendig, dass die Vorsichtsmassregeln peinlichst innegehalten werden.

Mit Beginn der eigentlichen Vorperiode werden dann ausser den täglichen Eiweiss-, Zucker- und Blutuntersuchungen das spezifische Gewicht, die Reaktion und die ausgeschiedenen N- und NaCl-Mengen bestimmt. Wurde von den Tieren, wie das besonders in der Vorperiode der Fall ist, an einem Tage zu wenig oder gar kein Urin gelassen, so wurde die Untersuchung mit dem Sammelurin von 2 oder 3 Tagen vorgenommen. In dem Glas, in dem der Urin gesammelt wurde, befand sich stets etwas Toluol, um ihn vor Zersetzung zu schützen und die Verdunstung des Urins zu verhindern. Die chemischen Untersuchungen haben wir stets am zentrifugierten Urin, nachdem die Menge bestimmt war, vorgenommen.

Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl, das NaCl nach Larsson bestimmt. Fand sich (nach der Injektion) Eiweiss im Urin, so wurde er für den Kjeldahl enteiweisst. Wir benutzten dazu die von Pohl in seiner Arbeit empfohlene Methode mit gesättigter reinster Magnesiumsulfatlösung. Zum Enteiweissen nimmt man gleiche Mengen des Urins und der Magnesiumsulfatlösung + 1 Tropfen 33proz. Essigsäure und erwärmt vorsichtig. Es entsteht dann eine Trübung. Die Flüssigkeit lässt man abkühlen, filtriert und nimmt dann eine bestimmte Menge zur N-Bestimmung. Die Methode ist, wie wir uns überzeugen konnten, sehr gut. (Man darf später bei der Berechnung des N nicht vergessen, die erhaltenen Werte mit 2 zu multiplizieren, da man einen zur Hälfte verdünnten Urin zur Bestimmung angesetzt hat.)

Die Bestimmung des Kochsalzes nahmen wir nach Larsson vor, indem wir den (zentrifugierten) Urin mit so viel reinster Tierkohle mischten, dass er gerade undurchsichtig wurde und seine Eigenfarbe verlor. Von dem dann filtrierten Harn, der ganz klar sein muss, nimmt man eine bestimmte Menge, gewöhnlich 10 ccm, verdünnt auf etwa 50—100 und fügt einen Tropfen halogenfreie Salpetersäure hinzu. Es folgt Alkalisieren mit Calcium carbonicum, einige Minuten stehen lassen und schliesslich Titrieren mit $^1/_{10}$ Argentum nitricum unter Benutzung einiger Tropfen gesättigter Kal. chrom.-Lösung, die der Flüssigkeit eine zeisiggelbe Farbe verleiht. Die Titration ist beendet, sobald diese zeisiggelbe Farbe einen Stich ins Rosa bekommt. Der gefundene Titrationswert zeigt die in 1 ccm Urin — falls zur Bestimmung 10 ccm verwandt wurden — enthaltene Kochsalzmenge an. Ist der Urin sehr hochgestellt oder steht nur eine geringe Harnmenge zur Untersuchung zur Verfügung, so empfiehlt es sich, den Urin vor der Reinigung mit Tierkohle auf die Hälfte zu verdünnen. Die Berechnung der NaCl-Werte ändert sich dann dementsprechend. Diese Larssonsche Methode ist nach den Erfahrungen unseres Laboratoriums sowohl bei eiweissfreien wie auch bei eiweisshaltigen Urinen anzuwenden. Eine Enteiweissung ist darum überflüssig.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Zur Untersuchung auf Eiweiss, Blut, Zucker, Azeton und Azetessigsäure wurden die üblichen chemischen Methoden herangezogen. Selbstverständlich wurden die Sedimente immer mikroskopiert.

Pohls Versuch Nr. 3.

Versuchstage	Gewicht	Harnmenge	Eiweissgehalt pM.	N pro die	Cl pro die
Normaltag	1420	23	--	0,533	14 ccm $^1/_{10}$ $AgNO_3$.
1	—	24	—	0,368	10,1
2	—	—	—	—	—
3	—	23	—	0,331	—
4	—	49	6	0,56	15,6
5	—	23	5,6	0,28	—
6	—	17	0,8	0,26	5,1
7	—	79	0,5	0,64	41,0
8	1120	70	0,2	0,87	21,0
9	1100	105	0,2	1,28	17,8
10	1000	105	0,1	1,48	2,1
11	960	92	0,1	1,45	1,84
12	900	93	Spur.	1,56	1,86
13	850	117	Opaleszenz.	1,98	5,5
14	760	73	—	1,06	2,3

Tier Nr. 263.

Datum	Gewicht	Hafer	Wasser	Urin					NaCl	N
				Menge	Spez. Gew.	Reakt.	Alb. und Zylinder	Sang.		
15. 1.	2060	60	100	35	?	s.	—	—	0,042	0,336
16. 1.	2050	60	60						0,042	0,336
17. 1.	2020	50	60	34	?	s.	—	—	0,081	0,513
18. 1.	2030	30	45						0,081	0,513
19. 1.	2000	20	40						0,081	0,788
20. 1.	Subkutane Injektion von 0,5 ccm Uran (0,07 proz.).			45	1052	s.	—	—		
	2000	50	100						0,081	0,788
21. 1.	1950	—	120						0,087	0,392
22. 1.	1910	30	90	50	1050	s.	+	—	0,087	0,392
23. 1.	1850	30	90						0,087	0,392
24. 1.	1820	10	120						0,087	0,392
25. 1.	1850	20	50	35[1])	1043	s.	+	—	0,231	1,130
26. 1.	1770	10	50	52	1043	s.	+	—	0,057	0,987
27. 1.	1650	20	60						0,057	0,987
28. 1.	1620	30	50	37	1047	s.	+	—	0,077	0,730
29. 1.	1600	10	20						0,077	0,730
30. 1.	1500	30	90	35	1045	s.	+	—	0,150	0,842
31. 1.	1550	50	90						0,150	0,842
1. 2.	1450	10	10	30	1060	s.	+	—	0,054	0,886
2. 2.	1430	10	120						0,054	0,886
3. 2.	1410	10	40						0,026	1,310
4. 2.	1380	—	20	80	1055	s.	+	—	0,026	1,310
5. 2.	1330	30	20						0,026	1,310
6. 2.	1320	60	120	45	1035	s.	+	—	0,162	1,108
7. 2.	1350	50	120	60	1030	s.	+	—	0,043	0,672
8. 2.	1350	40	90						0,043	0,672
9. 2.	1270	?	?	55	1020	s.	+	—	0,316	1,170
10. 2.	1170	Morgens tot gefunden		33 in der Blase						

[1]) Enthält Zucker.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tier Nr. 276.

Datum	Gewicht	Hafer	Wasser	Urin					NaCl	N
				Menge	Spez. Gew.	Reakt.	Alb. und Zylinder	Sang.		
1. 3.	2320	40	120	70	1035	s.	—	—	0,168	1,807
2. 3.	2250	100	90	52	1050	s.	—	—	0,156	1,477
3. 3.	2270	100	90	45	1050	s.	—	—	0,099	1,345
4. 3.	2300	30	90						0,102	0,872
	Injektion von 0,5 ccm Uran (0,07 proz.).			110	1040	s.	—	—		
5. 3.	2300	70	90						0,102	0,872
6. 3.	2350	70	90						0,102	0,872
7. 3.	2270	50	90	50	1035	s.	—	—	0,060	1,354
8. 3.	2270	50	90	35	1040	s.	+	—	0,014	0,946
9. 3.	2270	60	90	85	1030	s.	+	—	0,170	1,273
10. 3.	2190	40	90	61	1030	s.	+	—	0,244	0,992 [1]
11. 3.	2170	80	90	55	1026	s.	+	—	0,132	0,826
12. 3.	2120	90	75	40	1030	s.	+	—	0,080	0,406
13. 3.	2070	70	50						0,080	0,406
14. 3.	2070	90	65	55	1030	s.	+	Sp.	0,044	1,497
15. 3.	2000	90	80	48	1030	s.	+	—	0,038	0,762
16. 3.	2000	70	60						0,038	0,762
17. 3.	1900	75	60	64	1045	s.	+	—	0,044	1,153
18. 3.	1900	50	5						0,044	1,153
19. 3.	1950	45	90	75	1040	s.	+	—	0,022	1,194
20. 3.	1940	60	85						0,022	1,194
21. 3.	1920	60	85	93	1038	s.	+	—	0,018	0,863
22. 3.	1950	70	90						0,018	0,863
23. 3.	1870	40	40						0,018	0,863
24. 3.	1870	40	45	108	1035	s.	+	—	0,021	0,982
25. 3.	1900	60	85						0,021	0,982
26. 3.	1910	50	90						0,021	0,982
27. 3.	1820	70	90	64	1043	s.	+	—	0,016	1,048
28. 3.	1900	50	60						0,016	1,048
29. 3.	1870	50	50	65	1045	s.	+	—	0,065	0,887
30. 3.	1865	25	60						0,065	0,887
31. 3.	1820	20	60	62	1031	s.	+	—	0,148	0,889
1. 4.	1800	15	90						0,148	0,889
2. 4.	1750	20	90	52	1037	s.	+	—	0,280	1,303
3. 4.	1700	30	90	65	1025	s.	+	—	0,143	1,274
4. 4.	1720	10	35	46	1045	s.	+	—	0,032	0,698
5. 4.	1670	5	35						0,032	0,698
6. 4.	1660	10	55	58	1030	s.	+	—		[2]
7. 4.	1585	15	55	88	1035	s.	+	—	0,121	2,408
8. 4.	1460	20	80	90	1037	s.	+	—	0,234	2,520
9. 4.	1460	25	50	85	1028	s.	+	—	0,130	2,134
10. 4.	1460	30	60	90	1030	s.	+	—	0,090	2,116
11. 4.	1440	0	0	90	1030	s.	+	—	0,080	1,663
12. 4.		Gestorben.		56	1030	s.	+	—	0,100	1,379

[1]) Zucker vorhanden. [2]) Versehentlich fortgeschüttet.

Tier Nr. 265.

16. 1.	2120	150	100	60	1050	s.	—	—	0,264	1,848
17. 1.	2020	90	100	75	1032	s.	—	—	0,097	0,672
18. 1.	2100	160	100						0,097	0,672
19. 1.	2050	90	100						0,090	0,441
	Subkutane Injektion von 0,5 ccm Uran (0,07 proz.).			50	1021	s.	—	—		
20. 1.	1950	120	100						0,090	0,441
21. 1.	1970	130	120	75	1010	s.	+	+	0,060	0,084
22. 1.	1980	110	120						0,060	0,084

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Datum	Gewicht	Hafer	Wasser	Urin					NaCl	N
				Menge	Spez. Gew.	Reakt.	Alb. und Zylinder	Sang.		
23. 1.	1960	100	120	} 40[1]	?	s.	+	—	0,092	0,288
24. 1.	1920	90	100						0,092	0,288
25. 1.	1770	100	100	30	1010	s.	+	—	0,030	0,194
26. 1.	1800	120	120	66	1020	s.	+	—	0,198	1,004
27. 1.	1780	110	120	58	1018	s.	+	—	0,162	0,790
28. 1.	1730	110	120	163	1016	s.	Sp.	—	0,362	2,418
29. 1.	1650	10	120	115	1018	s.	Sp.	—	0,092	1,661
30. 1.	1550	—	—	110	1020	s.	Sp.	—	0,110	1,749
31. 1.	Morgens tot gefunden									

[1]) Etwas Urin verloren gegangen.

Wenn man die drei letzten Tabellen miteinander vergleicht, so repräsentiert jedes Tier einen besonderen Typ, der sich zwar nicht in krassem Gegensatz zu den anderen verhält, aber doch in mancher Beziehung bei bestimmten Berührungspunkten ein eigenes Gepräge zeigt. Der besseren Uebersicht halber ist den Versuchen eine Tabelle der Pohlschen Arbeit vorangestellt. Ihnen allen ist gemein, dass sie bei vollkommen offenen Harnwegen zum Exitus kommen, dass bestimmt bei allen Oligurie oder gar Anurie nicht vorkommt. Während nun bei den Tieren bei Pohl einige Tage nach der Vergiftung eine unzweideutige Polyurie auftritt, bewegt sich bei 263 die täglich ausgeschiedene Menge mehr oder weniger in den alten Grenzen wie vor der Vergiftung. Von einer Polyurie im eigentlichen Sinne des Wortes kann hier also nicht die Rede sein, und die Urinmengen sind um so weniger imponierend, wenn man sie mit den getrunkenen Wassermengen vergleicht. Eine grössere Flüssigkeitsausgabe als -einnahme lässt das Protokoll nicht erkennen. Nur der letzte Lebenstag weist 88 ccm Urin auf. Damit stimmt auch das spezifische Gewicht von 1020 sehr wohl überein, das niedrigste, das überhaupt während des ganzen Versuches gefunden wurde. Eine eklatante Ausschwemmung des NaCl ist ebenfalls nicht zu konstatieren. Dahingegen steigen die N-Werte ganz deutlich. Das Tier lebte im ganzen nach der Vergiftung noch 21 Tage.

Die Rubrizierung des Tieres 276 in das Schema bereitet grosse Schwierigkeit. Die Polyurie ist erst in den letzten Tagen angedeutet. Das Tier lebt auffallend lange, 38 Tage nach der Vergiftung, und die N- und NaCl-Tabelle lässt verschiedene Perioden erkennen, in denen Vermehrung und Verminderung von N und NaCl abwechseln, um allerdings mit einer deutlichen Ausschwemmung des N zu schliessen, unter der das Tier eingeht.

Während also die Tiere 263 und 276 mancherlei Unterschiede aufweisen, die sie von den Pohlschen Tieren trennen, bestehen bei 265 Symptome, die sich dem Typus Pohl schon wesentlich nähern. Bei diesem Tier finden wir eine reguläre Polyurie, eine allmähliche, wenn auch nicht

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

regelmässige Vermehrung der täglich ausgeschiedenen N- und NaCl-Mengen bis zum Tode, der nach 11 Tagen erfolgt. So erscheint dieser Versuch als positive Bestätigung des Pohlschen Typus.

Es war nun natürlich sehr interessant, dass von drei Nachprüfungen der Pohlschen Experimente nur eine vollkommen im Sinne Pohls ausfiel, während die beiden anderen Abweichungen, wenn auch nicht prinzipieller Art, von der Pohlschen subakuten Nephritis aufwiesen. Man hätte an einen Versuchsfehler denken können, den wir aber bei der Kritik aller Eingriffe, Methoden usw. ausschliessen zu können glauben. Dabei richteten wir unser Augenmerk besonders auf die eingespritzten Mengen des Urannitrates. Man musste daran denken, dass ein Zuviel oder Zuwenig den ganzen Ablauf des Versuches ändern könne. Das dürfte nicht in Frage kommen. Pohl selbst ist allem Anschein nach nicht allzu ängstlich bei der Menge des einzuverleibenden Urans gewesen. Er injizierte fast allen seinen Kaninchen 0,5 der 0,07 proz. Urannitratlösung subkutan und erreichte bei ihnen allen, die verschieden schwer waren, das gleiche Vergiftungsbild. Die Gewichtsdifferenzen der Versuchstiere scheinen demnach in gewissen Grenzen irrelevant zu sein. Auch die Reinheit des injizierten Urannitrates war nicht anzuschuldigen. Wie mir Herr Prof. Jacoby mitteilte, hat er mit Uranpräparaten, die zwar aus derselben Fabrik, aber aus verschiedenen Zeiten stammten — es handelte sich dabei um die Bearbeitung einer anderen Frage —, widersprechende Resultate erzielt. Man hätte also erwägen können, ob Pohl oder wir mit einem nicht ganz reinen Uranpräparat gearbeitet hatten. Das dürfte wohl nicht der Fall sein, da nicht alle unsere Urantiere einen anderen Krankheitsverlauf genommen haben, wie die Pohls. Eines der Tiere verhielt sich genau wie die Pohlschen Tiere, und dieses eine war mit demselben Präparat gespritzt worden, wie die beiden abweichenden. Man muss demnach nach einer anderen Ursache suchen, die auch schon Baehr, dessen Arbeit während der Zeit meiner Versuche erschien, erörterte. Baehr musste es auch erleben, dass seine uranvergifteten Tiere sich nicht ganz an das Schema Pohls hielten. Baehr konnte Arten der Vergiftungserscheinungen konstatieren, die zum Teil mit meinen Beobachtungen übereinstimmen, zum Teil noch mehr von dem charakteristischen Bild, wie es Pohl entworfen hat, abwichen.

„Der Exitus", führt Baehr aus, „erfolgt aber nicht in allen Fällen im Stadium der Polyurie, sondern es hängt dies mit der Empfindlichkeit der betreffenden Tiere zusammen. Bei weniger empfindlichen Tieren geht die Polyurie in eine einige Tage anhaltende Oligurie über und das Tier erholt sich vollständig. Dass die Tiere nicht an Polyurie, sondern aus anderen Gründen starben, geht auch daraus hervor, dass der Tod bald im Anfang der Polyurie, bald später erfolgte."

Die Baehrschen und unsere Versuche bewegen sich, wie sich aus dieser Zusammenfassung ergibt, prinzipiell in der gleichen Bahn: sie sind

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bestätigungen der Pohlschen Experimente, enthalten aber den wichtigen Hinweis, dass der Vergiftungsprozess nicht unbedingt nach dem gleichen Schema sich abwickeln muss. Baehr hat versucht, die verschiedenen klinischen Bilder in Beziehung zu dem pathologisch-anatomischen Befund, den die Nieren darboten, zu bringen, ohne dabei zu einem eindeutigen Resultat kommen zu können. (Wir werden uns mit dieser Frage noch in der angekündigten Arbeit zusammen mit Siegfried an Hand der anatomischen Befunde beschäftigen.) Es ergaben sich Baehr so viele Widersprüche zwischen den Ausscheidungsvorgängen und den Nierenveränderungen, dass letztere so lange nicht für die veränderte Ausscheidung verantwortlich gemacht werden können, so lange es nicht ausgeschlossen ist, dass direkt durch die Uranvergiftung eine schwere Schädigung des Gesamtstoffwechsels verursacht wird, die als weitere Folge eine Mehrarbeit der Nieren in ihren verschiedenen Symptomen bedingt. Damit ist die Kardinalfrage der Pohlschen Vergiftung angeschnitten:

II. Handelt es sich um eine Schädigung, die nur die Nieren trifft oder um eine Schädigung des ganzen Organismus mitsamt der Nieren?

Pohl selbst erörtert auch schon die Frage, ob das Gift nur die Niere angreift. An und für sich muss man die Möglichkeit erwägen, ob nicht gleichzeitig mit der Nierenzerstörung durch das Urannitrat eine Schädigung einzelner Organe oder gar des Gesamtkörpers erfolgt, die sich in den hohen Stickstoff- und NaCl-Verlusten durch den Urin dokumentiert. Die Polyurie könnte unter diesen Umständen ruhig weiter als eine spezifische pathologische Nierenfunktion nach der Vergiftung figurieren. Wenn man dieses Problem lösen will, dann muss man die Tierversuche so einrichten, dass man nur die Nieren mit dem vergiftenden Urannitrat trifft, das dann hier einzig und allein seine zerstörenden Eigenschaften entfaltet. Das applizierte Uran darf dann nicht aus den Nieren heraus in den Körperkreislauf gelangen; denn das ist der springende Punkt, dass, wie schon oben ausgeführt wird, wir eine reine Nierenschädigung unter Schonung der übrigen Organe erzielen. Würde man bei einer solchen Versuchsanordnung andere, den erwähnten Pohlschen Resultaten entgegengesetzte Ergebnisse erhalten, also keine Polyurie, keine Ausschwemmung von N und NaCl, so könnte man den Schluss ziehen, die sogenannte Pohlsche Nephritis ist keine spezifische Folgeerscheinung des Urans auf die Nieren, sondern es handelt sich bei ihr um eine Vergiftung vieler Organe, von der auch die Nieren betroffen sind.

Daneben gibt es freilich noch eine zweite Möglichkeit. Selbst wenn die Polyurie und die sie begleitende Ausschwemmung von N und NaCl eintritt, und tatsächlich durch die Injektion des Urans in die Nierenarterien nur die Niere geschädigt wird, so braucht trotzdem nicht das Gesamtbild der Pohlschen Nephritis nur auf eine direkte Nierenvergiftung

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zurückgeführt zu werden. Es wäre auch denkbar, dass bei der Uranvergiftung der Nieren irgendwelche Gifte frei werden, die nunmehr auf den übrigen Körper derartig schädigend einwirken, dass grosse Mengen N und NaCl als Symptome dieser sekundären Vergiftung im Urin erscheinen. In diesem Zusammenhange wäre an die Beobachtungen Tangls zu erinnern, der gefunden hat, dass die Anhäufung von im Organismus nicht zersetzbaren Nierenausscheidungsprodukten verstärkend auf den Stoffwechsel der übrigen Organe wirkt. So wäre es plausibel, dass durch unbekannte toxische Stoffe, die bei der Urannephritis entweder abnorm gebildet oder abnorm zurückgehalten werden, die grösseren Umsetzungen bedingt werden, die dann zu der grossen Ausschwemmung führen. Selbstverständlich kann der primäre Vorgang bei der mit Anurie einhergehenden gewöhnlichen Nephritis derselbe sein. Die Verstopfung des Filters bedingt aber dann, dass diese abnorm gebildeten Stoffwechselprodukte retiniert werden.

Diese Frage haben wir nun zum Gegenstand der folgenden Versuche gemacht.

Wir glaubten diese Frage am besten lösen zu können, wenn wir das Gift in bestimmter Dosis direkt in die Nierenarterien spritzen, die es dann den Nieren zuführen. Solche Versuche wären nur dann beweisend, wenn das in die Nierenarterie gespritzte Uran auch wirklich in der Niere verbleibt und nicht durch die Venen in den allgemeinen Kreislauf gelangt. Dass diese Voraussetzung ausreichend erfüllt ist, glauben wir auf Grund zweier Versuche annehmen zu dürfen; wir spritzten nämlich einem Kaninchen 0,02 mg, einem anderen 0,2 mg Urannitrat in je eine Nierenarterie. Nach $1^1/_2$ bzw. 2 Stunden exstirpierten wir die betreffende Niere. Das eine Tier blieb dauernd gesund, das andere starb ohne jede Nierenschädigung nach 9 Tagen an einer sekundären Infektion. — So haben wir denn bei einigen Tieren Injektionen von Urannitrat in beide Arterien gemacht und den Verlauf dieser Vergiftungsart verfolgt.

Die Operationen hat Herr Dr. Haywardt, Assistent der II. chirurgischen Abteilung unseres Krankenhauses, ausgeführt, dem ich für seine Bemühungen auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank ausspreche.

Die Freilegung der Nieren wurde unter geringer Menge von Aether, die an und für sich keine Nierenschädigungen im Gefolge haben — es genügt nach vorheriger Einspritzung von 0,01 Morphium eine kleine Quantität — in Seitenlage durch einen Flankenschnitt vorgenommen. Die Niere wird vorgewälzt und auf einen mit physiologischer NaCl-Lösung getränkten Bausch gelegt. Man sieht dann sofort die Arterie. Die Einführung einer möglichst feinen Nadel in der Richtung zur Niere hin gelingt relativ leicht. Man fühlt sofort, ob man wirklich im Lumen des Gefässes ist. Man injiziert die vorher im Brutschrank angewärmte Flüssigkeit ganz langsam und bemerkt, wenn die Einspritzung glatt von statten geht, sehr bald eine Schwellung der Niere, die sich prall anfühlt. Eine Nachblutung der Nierenarterie mässigen Grades nach Entfernung der Nadel ist uns nur einmal zugestossen. Die Blutung stand aber prompt nach Aufträufeln von 10proz. Kocher-Fonio-Lösung, das bekanntlich in der Hauptsache aus Blutplättchen besteht. Verschluss der Hautwunde. In derselben Sitzung

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:29 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

kann man die Injektion in die andere Nierenarterie machen. Nach der Operation sind die Tiere relativ munter, sie sitzen ruhig in ihrem Käfig.

Nach dieser Methode haben wir zunächst die Kaninchen (Nr. 217 und 287) operiert. Jedes dieser Tiere erhielt in jede Nierenarterie 0,042 mg Urannitrat (3 ccm der 50fachen Verdünnung des 0,07proz. Urannitrats).

Tier Nr. 217.

Datum	Gewicht	Hafer	Wasser	Urin: Menge	Spez. Gew.	Reakt.	Alb. und Zylinder	Sang.	NaCl	N
4. 5.	2200	?	?	130	1025	s.	—	—	0,481	1,176
5. 5.	2150	90	90						0,481	1,176
6. 5.	2150	90	90	66	1040	s	—	—	0,125	0,949
7. 5.	2150	90	90						0,125	0,949
8. 5.	2110	90	90	72	1045	s.	—	—	0,057	0,970
9. 5.	2120	90	90						0,057	0,970
10. 5.	2130	90	90	63	1035	s.	—	—	0,188	1,195
11. 5.	2100	90	90						0,409	0,763
	Operation u. Injektion v. 0,042 mg Urannitrat in jede Nierenarterie			124	1025	s.	+	—		
12. 5.	2000	10	90						0,409	0,763
13. 5.	1900	40	90	49	1020	alk.	+	+	0,176	0,538
14. 5.	1840	50	90	62	1020	alk.	+	+	0,136	0,876
15. 5.	1850	40	90	79	1020	amph.	+	+	0,079	1,188
16. 5.	1740	60	90	57	1015	s.	+	+	0,034	0,750
17. 5.	1730	90	90	130	1010	alk.	+	+	0,078	1,255
18. 5.	1720	70	90	74	1012	s.	+	+	0,046	0,725
19. 5.	1670	60	90	74	1025	s.	+	+	0,029	1,212
20. 5.	1700	90	90	74	1020	s.	+	Sp.	0,029	0,911
21. 5.	1700	90	70	104	1020	s.	+	—	0,083	1,310
22. 5.	1570	50	90	86	1015	s.	+	—	0,051	1,149
23. 5.	1500	60	90	70	1020	s.	+	—	0,070	0,970
24. 5.	1450	70	90	108	1020	s.	+	—	0,032	0,982 [1]
25. 5.	1410	70	70						0,032	0,982
26. 5.	1400	80	80	72	1025	s.	+	—	0,014	1,542
27. 5.	1400	70	80	118	1015	s.	+	—	0,035	1,428
28. 5.	1390	70	90	56	1020	s.	+	—	0,022	0,850
29. 5.	1300	10	90	144	1015	s.	+	—	0,201	1,673
30. 5.	1130	10	90	130	1015	s.	+	—	0,338	1,892
31. 5.	1110	?	?	72	1016	s.	+	+	0,086	1,058
1. 6.	Morgens tot gefunden									

[1]) Werte nicht sicher, da Urin verloren gegangen ist.

Tier Nr. 287.

27. 6.	2530	80	90	74	1025	s.	—	—	0,133	0,297
28. 6.	2430	90	90						0,133	0,297
29. 6.	2400	70	90	104	1025	s.	—	—	0,457	3,057
30. 6.	2450	60	90	34	1045	s.	—	—	0,074	0,778
1. 7.	2400	10	90	120	1030	s.	—	—	0,108	1,218
2. 7.	2320	90	90						0,108	1,218
	Operation u. Injektion v. 0,042 mg Urannitrat in jede Nierenarterie									
3. 7.	2370	90	90	84	1025	s.	+	—	0,184	1,922
4. 7.	2380	50	80	50	1025	s.	+	—	0,090	1,081
5. 7.	2370	60	90	80	1035	s.	+	—	0,320	3,964
6. 7.	2200	10	90	44	1045	s.	+	—	0,132	1,814
7. 7.	2050	20	90	68	1040	s.	+	—	0,204	2,189

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Datum	Gewicht	Hafer	Wasser	Urin					NaCl	N
				Menge	Spez. Gew.	Reakt.	Alb. und Zylinder	Sang.		
8. 7.	1890	15	90	78	1030	s.	+	—	0,218	1,850
9. 7.	1950	70	90	65	1028	s.	+	—	0,104	1,378
10. 7.	1890	60	90	84	1040	s.	+	—	0,151	2,414
11. 7.	1830	40	90	34	1045	s.	+	—	0,041	1,142
12. 7.	1700	10	90	88	1040	s.	+	—	0,123	2,654
13. 7.	1610	55	90	62	1040	s.	+	—	0,235	2,061
14. 7.	1520	40	90	68	1040	s.	+	—	0,231	2,299
15. 7.	1570	40	90	84	1040	s.	+	+	0,033	1,728
16. 7.	1550	0	90	} 134	1038	s.	+	+	0,134	1,904
17. 7.	1380	20	90						0,134	1,904
18. 7.	Morgens tot gefunden									

Die Beurteilung der beiden Versuche 217 und 287 muss, da sie dazu bestimmt, das Wesen der Pohlschen Nephritis zu klären, durch Vergleich mit den subkutan vergifteten Tieren erfolgen. Sie soll Aufschluss geben, ob die intraarteriell gespritzten einen wesentlich andern Verlauf nehmen als jene. Als Kriterien dienen dazu die Menge des ausgeschiedenen Urins und die in ihm enthaltenen N- und NaCl-Mengen. Es kommt dabei, soweit die Art der Polyurie in Frage kommt, nicht so sehr darauf an, dass sie von einem bestimmten Tage einsetzt, eine bestimmte Zeitlang anhält, sondern es genügt die Tatsache, dass die Tiere bei offenen Harnwegen zugrunde gehen. Dieser Forderung entspricht sowohl Tier Nr. 217 wie Nr. 287. Nr. 217 zeigt sogar, wie sich aus den Tabellen ergibt, verschiedentlich Polyurie, während Tier Nr. 287 Urinmengen ausscheidet, die als ausreichend anzusehen sind. Die Werte bei Nr. 287 sind absolut gesprochen sogar polyurisch, vergleicht man sie jedoch mit denen vor der Vergiftung, so halten sie sich in denselben Breiten. Schwieriger gestaltet sich die Beantwortung der Frage, ob auch die produzierte N- und NaCl-Quantität im Verlaufe der Vergiftung eine wesentliche Erhöhung erfahren hat. Ohne die einzelnen Daten der Tabellen, auf die wir verweisen, durchzugehen, muss man das Gesamtresultat kritisch dahin formulieren, dass bei den verwendeten Uranmengen eine sehr eklatante Ausschwemmung von N und NaCl nicht zu konstatieren ist. Dabei darf man die injizierte Menge nicht ausser acht lassen. Wir haben in jede Niere 3 ccm der 50fachen Verdünnung von 0,07 pCt. Urannitrat eingespritzt, das entspricht einer Menge von 0,042 mg Urannitrat pro Niere. Insgesamt wurde also 0,084 mg Urannitrat einverleibt. Andrerseits sind den rein Pohlschen Tieren subkutan nur 0,5 ccm der 0,07proz. Lösung = 0,35 mg gegeben worden.

Die Versuche mit der intraarteriellen Injektion des Urannitrats haben also das Bild der Pohlschen Ausschwemmung ergeben, allerdings nicht ausgeprägt, sondern nur leidlich angedeutet. Nun muss man sich klar darüber sein, dass wir nicht wissen, wieviel des subkutan eingespritzten Urans in den Nieren zur Wirkung kommt. Es ist durchaus

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

denkbar, dass der Pohlsche Symptomenkomplex sich nur bei sehr kleinen, die Nieren treffenden Uranmengen rein entwickelt. Um hier möglichst Klarheit zu gewinnen, haben wir einen Versuch mit einer sehr kleinen Dosis angestellt. Bekamen wir hier ein positives Resultat, so musste das besonders auffallend sein, weil hier die Möglichkeit einer primären Vergiftung der andern Organe durch in den Kreislauf aus den Nieren gelangendes Uran besonders gering ist.

Wenn wir auch 0,042 mg Urannitrat als Giftmenge pro Niere nicht als zu gross betrachten dürfen, um die gestellte Frage zu lösen, so entschlossen wir uns noch zu einem weiteren Experiment, bei dem 0,013 mg auf jede Niere wirken sollte. Wir injizieren bei Tier Nr. 261 in jede Nierenarterie 2 ccm einer 80fachen Verdünnung einer 0,05proz. Uranlösung. Nur gestaltete sich die Anlage dieses Versuches insofern etwas anders, als wir von einer Haferwasserdiät aus äusseren Gründen absahen und statt dessen 125 g Rüben dem Tier gaben, Wasser dagegen vollständig entzogen.

Tier Nr. 261.

Datum	Gewicht	Rüben	Urin					NaCl	N
			Menge	Spez. Gewicht	Reakt.	Alb. und Zylinder	Sang.		
1. 1.	2080	125	200	1025	s.	—	—	0,980	1,019
2. 1.	2110	125	170	1030	s.	—	—	0,476	0,856
3. 1.	2115	125	115	1020	s.	—	—	0,322	0,450
4. 1.	2130	125	182	1025	s.	—	—	0,327	0,301
5. 1.	2145	125						0,327	0,301
6. 1.	2155	125	112	1025	s.	—	—	0,246	0,418
7. 1.	2175	125	184	1025	s.	—	—	0,809	0,797
8. 1.	2175	125	120	1027	s.	—	—	0,648	0,594
9. 1.	2160	125	115	1025	s.	—	—	0,138	0,492
10. 1.	2150	125	132	1030	s.	—	—	0,237	0,646
11. 1.	2145	0	Operation und Injektion von 0,013 mg Urannitrat in jede Nierenarterie. Urin vom 11. 1. verloren gegangen.						
12. 1.	1950	0						0,085	0,436
13. 1.	1800	0	37	1045	s.	+	—	0,085	0,436
14. 1.	1750	0						0,085	0,436
15. 1.	1650	0	55	1045	s.	+	—	0,462	1,940
16. 1.	1550	0	48	1040	s.	+	—	0,393	1,842
17. 1.	1450	0						0,147	1,476
18. 1.	1370	0	82	1060	s.	+	—	0,147	1,476
19. 1.	1300	0						0,147	1,476
20. 1.	1220	0	80	1065	s.	+	—	0,064	1,981
21. 1.	1200	0						0,064	1,981

Wie die Tabelle (Tier Nr. 261) zeigt, verweigerte das Tier vom Tage der Operation an jegliche Nahrungsaufnahme, trotzdem schied es Urin aus, der freilich im Vergleich zur Vorperiode in bedeutend geringeren Quantitäten gelassen wurde. Diese Harnmengen stammen also unbedingt von dem Körperbestand, da gar keine Rüben, die ziemlich wasserreich sind, gefressen wurden. Man kann also insofern von offenen Harnwegen bestimmt reden und man ist hierzu um so mehr berechtigt,

Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

wenn man sieht, dass die Tiere Nr. 217 und Nr. 287 doch ziemlich grosse Wasserrationen in der Vergiftungszeit einnahmen. Die verhältnismässig kleinen Urinportionen bei Tier Nr. 261, die für den ersten Moment stutzig machen und vielleicht an Oligurie als Vorstufe vor Anurie erinnern, erscheinen bei Berücksichtigung der Begleitumstände in einem andern Lichte. Damit soll nicht etwa gesagt sein, es handle sich hier um Polyurie. Das kann, wenn man sich die Variationsfähigkeit der subakuten Nephritis nach subkutaner Injektion, wie sie Baehr und auch wir sahen, in die Erinnerung ruft, nicht verwundern. Das Kaninchen Nr. 261 gehört in die Gruppe derjenigen, bei denen im Gefolge der Uranvergiftung eine Nephritis mit offenen Harnwegen besteht. Dazu passt auch, wie das Protokoll lehrt, die Ausscheidung des N ganz gut, nur die NaCl-Werte sind geringer als in der Vorperiode. Von einer regulären Retention kann man aber nicht sprechen.

So schliesst sich der Versuch Nr. 261 mit seinen sehr kleinen Urandosen (0,013 mg pro Niere) den beiden andern (Tier Nr. 217 und 287), bei denen auch intraarterielle Uraninjektionen (0,042 mg pro Niere) ausgeführt wurden, an. Sie können wohl alle als Stütze für die Pohlsche Ansicht gelten, dass das Uran eine elektive Wirkung auf die Nieren ausübt, bei der eine eigenartige Funktion der Niere, wie wir sie schon verschiedentlich geschildert haben, sich einstellt und die das Endstadium einer Nephritis im Gegensatz zur Urämie darstellt.

Wenn wir demnach mit unseren Versuchen der direkten Nierenvergiftung eine Stütze für die Pohlsche Anschauung erbringen konnten, dass die Nephritis eine Ausschwemmung von Körpersubstanz veranlassen kann, so scheint es nunmehr angezeigt, darauf hinzuweisen, dass hiermit ein wesentlicher Punkt der durch die Nierenentzündung bewirkten Körperschädigungen geklärt ist. Man hatte bisher experimentell und wohl auch klinisch bei der Nephritis in erster Linie die Retentionsstörungen berücksichtigt.

IIIa. Die Beeinflussung der Urannephritis durch Kalksalze.

Die in den vorigen Kapiteln mitgeteilten ausgesprochenen Funktionsstörungen der Niere nach Uranvergiftung sind zu experimentellen therapeutischen Versuchen sehr geeignet. Es ergibt sich die Fragestellung, ob sich die abnorme charakteristische Ausschwemmung des N und des NaCl, welche durch das Uran bedingt ist, durch irgend welche Massnahmen beeinflussen lässt. Es lag nahe, in erster Linie die Wirkung des Kalkes zu studieren, da durch die Arbeiten aus unserm Laboratorium (M. Jacoby und Eisner) und von von der Velden nachgewiesen war, dass Kalksalze die Ausscheidung der Niere herabsetzen.

Abgesehen von dieser direkten Indikation musste ja auch sonst ein Versuch mit Kalk von Interesse sein, da die Arbeiten der letzten Jahre gelehrt haben, dass hier ein sehr wirksames Arzneimittel vorliegt. Ueber

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Kalk ist eine sehr grosse Literatur entstanden, und es würde zu weit führen, wenn wir die gesamten experimentellen und klinischen Arbeiten über Kalkwirkungen überhaupt besprechen wollten. Dahingegen erscheint es zweckmässig, einige Versuche über den Einfluss der Kalksalze auf die Nierenfunktion zu zitieren.

Roehl, Roese und Voorhoeve fanden im Tierversuch nach Kalkverabreichung eine Retention von Kalk. M. Jacoby und Schroth erzielten bei einer Kranken mit Ostitis fibrosa, die grosse Kalkmengen durch den Urin ausschied, nach hohen Kalkdosen eine eklatante Verminderung der Kalkausscheidung durch den Urin.

Was nun die diuretische Wirkung des Kalkes betrifft, so beobachteten Porges und Pribam nach intravenöser Kalziumchloridinjektion Diurese und erst, wenn sie sehr grosse Mengen anwandten, eine Verminderung derselben. Andere wieder, wie Loeb, Fleisher und Hoyt sahen nur Diuresehemmung.

Auch klinische und therapeutische Versuche mit Kalk bei Nephritis gelangten zu keinem eindeutigen Resultat.

Genaue Untersuchungen über die Kalkwirkung auf die Niere stellte Eisner in unserem Laboratorium an. Er verwandte die modernen Nierenfunktionsprüfungen und fand auf Grund dieser breit angelegten Versuche eine deutliche Funktionsherabsetzung der Kalkausscheidung bei gesunden wie kranken Nieren. Daneben ergab sich, was für uns von besonderem Interesse ist, eine mehr oder weniger deutliche Verschlechterung einzelner andrer Funktionen und zwar hauptsächlich solcher, die schon ohne dies Störungen erlitten hatten, unter ihnen der N- und NaCl-Elimination.

Zu diesen klinischen Studien Eisners passte sehr gut eine experimentelle Studie von Jacoby und R. Rosenfeld, die beim Hund durch Kalkdarreichung eine Hemmung der Phloridzinglykosurie erzielten.

Diese Arbeiten von Eisner und Jacoby-Rosenfeld waren nun Anlass, Kalk uranvergifteten Kaninchen zu geben, und zwar rechneten wir dabei in Analogie an die von den genannten Autoren beobachteten Resultate auf eine Herabsetzung der N- und NaCl-Ausscheidung. Hier würde sich dann die funktionsherabsetzende Eigenschaft des Kalkes in gewisser Beziehung als Therapeutikum erweisen, während die angewandten grossen Kalkdosen sich in den Beobachtungen Eisners bei der menschlichen Nephritis, bei der ja schon ohnedies eine Retention von N und NaCl besteht, als schädlich erwiesen haben.

Von diesen Ueberlegungen ausgehend, haben wir Kaninchen intravenös Calcium lacticum injiziert. Die verwandte Dosis schwankte, wie sich aus der Tabelle ersehen lässt, zwischen 0,04 und 0,6 Calc. lact. pro die.

Wir haben mit den Kalkinjektionen stets sofort nach der Vergiftung mit dem Uran begonnen und sie bei allen Tieren 2 mal täglich gemacht. Wir

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sind dabei niemals auf wesentliche Schwierigkeiten gestossen; allerdings haben wir, wenn es irgend angängig war, nur solche Tiere in den Versuch eingestellt, die gute Ohrvenen hatten. Es empfiehlt sich, möglichst distal die Vene zu benutzen und dann später, wenn dieser Teil thrombosiert, kopfwärts vorzurücken. In eine einzige Vene kann man event. 20mal injizieren.

Als Kontrolltiere nahmen wir Kaninchen, denen wir die gleiche Anzahl Kubikzentimeter physiologischer Kochsalzlösung intravenös einspritzten. Dadurch hofften wir, gleichzeitig einen Einblick in die Wirkung des NaCl auf die Pohlsche Nephritis zu gewinnen. (Es waren das überhaupt die ersten Experimente, die wir anstellten zu einer Zeit, in der wir noch glaubten, dass die Pohlsche Nephritis nur nach einem Schema sich abspiele. Unsere späteren Versuche und die Baehrschen Publikationen belehrten uns dann eines anderen.)

Tier Nr. 88.

Datum	Gewicht	Hafer	Wasser	Urin: Menge	Urin: Spez. Gew.	Urin: Reakt.	Urin: Alb. und Zylinder	Urin: Sang.	NaCl	N	Bemerkungen.
18. 9.	2040	30	50	22		s.	—	—		0,547	
19. 9.	2000	10	30							0,802	
20. 9.	2020	10	30	61	1045	s.	—	—		0.802	
21. 9.	1940	10	20							0,636	
22. 9.	1940	10	30	42	1045	s.	—	—		0,636	
23. 9.	1880	30	40	20	?	s.	—	—		0,564	
24. 9.	0,5 ccm Urannitrat (0,07 proz.) subkutan.										2 × 2,0 Calc. lact.
	1880	—	70	89	1015	s.	+ Sp.	—	0,373	0,476	5 pCt. = 0,2 g
25. 9.	1785	—	70	65	1019	s.	+	—	0,091	0,662	do.
26. 9.	1750	—	90	62	1020	s.	+	—	0,124	0,521	do.
27. 9.	1660	—	70	62	1015	s.	+	—	0,081	0,488 [1]	do.
28. 9.	1610	—	50	25	?	s.	+	—	0,078	0,194	do.
29. 9.	1550	—	60	40	1019	s.	+	—	0,086	0,453	do.
30. 9.	1490	—	85	100	1021	s.	+	—	0,080	1,313 [2]	do.
1. 10.	1430	—	30	34	1026	s.	+	+	0,068	0,608 [3]	do.
2. 10.	1380	—	—	6			+	+	?	? [4]	
	Um 1/2 7 Uhr abends gestorben.										

[1]) Urin nicht auf Zucker nachgesehen. [2]) Zucker 0,2 pCt. [3]) Zucker 0,5 pCt., Azetessigsäure +. [4]) Zucker +, Azetessigsäure —, Azeton —.

Tier Nr. 50.

18. 9.	1920	35	40	51	1043	s.	—	—		0,727	
19. 9.	1940	40	50							0,727	
20. 9.	1900	50	55							0,413	
21. 9.	1880	55	76	48	1045	s.	—	—		0,413	
22. 9.	1880	60	70							0,413	
23. 9.	1910	35	50						0,020	0,322	
24. 9.	0,5 ccm Urannitrat (0,07 proz.) subkutan.			20	?	s.	+ Sp.	—			
	1980	30	30						0,020	0,322	2 × 2,0 NaCl (0,9 pCt.)
25. 9.	1890	0	40	24	?	s.	—	—	0,032	0,359	do.
26. 9.	1900	15	30						0,032	0,359 [1]	do.
27. 9.	1750	0	60	55	1030	s.	+	—	0,099	0,879	do.
28. 9.	1790	0	60	58	1029	s.	+	—	0,087	0,927	do.
29. 9.	1735	10	110	136	1030	s.	+	—	0,258	1,603 [2]	do.

[1]) Nicht auf Zucker nachgesehen. [2]) Zucker +, 0,4 pCt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Datum	Gewicht	Hafer	Wasser	Urin					NaCl	N	Bemerkungen
				Menge	Spez. Gew.	Reakt.	Alb. und Zylinder	Sang.			
30. 9.	1690	0	100	66	1021	s.	+	—	0,125	0,665	2×2,0 NaCl (0,9 pCt.)
1. 10.	1600	10	100	41	1030	s.	+	—	0,092	0,474 [1]	do.
2. 10.	1630	5	70	73	1021	s.	+	—	0,189	0,883 [2]	do.
3. 10.	1570	10	60	44	1022	s.	+	—	0,119	0,511 [3]	do.
4. 10.	1550	0	70	42	1025	s.	+	—	0,113	0,510	do.
5. 10.	1520	0	40	59	1021	s.	+	—	0,082	0,357	do.
6. 10.	1540	0	40						0,082	0,357	do.
7. 10.	1470	5	50	47	1025	s.	+	—	0,136	0,509	do.
8. 10.	1420	0	70	57	1019	s.	+ Sp.	+	0,091	0,642	do.
9. 10.	1400	0	80	46	1020	s.	+ Sp.	++	0,063	0,520	do.
10. 10.	1370	0	70	88	1029	s.	+ Sp.	+	0,194	1,163	do.
11. 10.	1280	0	50	12				++	?	?	do.
12. 10.	1280								Gestorben.		1×2,0 NaCl (0,9 pCt.)
Bei der Autopsie fanden sich in der Blase				90		s.	+	++	0,252	1,207 [4]	

[1]) Zucker +, Azeton —, Azetessigsäure —. [2]) Zucker + Sp., Azeton —, Azetessigsäure —. [3]) Vom 3. bis 11. 10. Zucker —, Azeton —, Azetessigsäure —. [4]) Zucker +, Azeton —, Azetessigsäure —.

Das Tier Nr. 88 erhielt also täglich 2mal 2,0 ccm einer 5proz. Kalziumlösung. Sofort mit der Uranvergiftung und mit Beginn der Kalkapplikation setzte am 24. September eine deutliche Diurese ein; die Tabelle zeigt vom Vergiftungstage an Urinwerte, die vorher niemals beobachtet worden waren. Das spezifische Gewicht sank, im Urin liess sich Albumen und späterhin auch Blut und zum Teil auch Zucker, einmal sogar Azetessigsäure nachweisen, kurzum ein Krankheitsbild, das nicht mehr subakut genannt werden kann, sondern durchaus akut von Anfang an verläuft. Allerdings war der Verlauf kein ganz gleichmässiger, aber die Tendenz der Polyurie, die sofort einsetzte, ist offensichtlich. Ueber die Aenderung der NaCl-Ausscheidung nach der Vergiftung gibt der Fall keine Auskunft. Die Untersuchung unterblieb aus äusseren Gründen. Die N-Werte halten sich im grossen und ganzen auf dem gleichen Niveau wie die vor der Vergiftung.

Einen ganz anderen Krankheitsverlauf zeigte das Kaninchen Nr. 50, das täglich 2mal 2ccm physiologische NaCl-Lösung intravenös erhielt. Während das Kalktier einer akuten Nephritis innerhalb von 9 Tagen erlag, zog sich der Vergiftungsprozess bei dem mit 0,9proz. NaCl behandelten Tier über 19 Tage hin und bei ihm tritt einige Tage nach der Uranapplikation eine erhöhte Diurese — im Sinne Pohls — ein, die sich im weiteren Verlauf prinzipiell erhält und bei der das Kaninchen schliesslich ad exitum kommt. Auch die übrigen Vergiftungssymptome sind vorhanden. Eine Erörterung der NaCl-Ausscheidung war bei diesem Tier aus den gleichen Gründen wie bei Tier Nr. 88 nicht möglich, und das Verhalten der gelieferten N-Menge ist nicht so ausgesprochen, um einen Entscheid über regulär erhöhte Ausschwemmung abzugeben, Retention von N besteht aber nicht.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wie schon oben bemerkt, stellten unsere Experimente an dem Tier Nr. 88 unsere ersten tastenden Versuche dar. Es schien danach zunächst, als ob Kalk die Pohlsche Nephritis akuter gestaltet, Kochsalz aber sie chronischer werden lässt. Später lernten wir dann allerdings, wie wir oben gesehen haben, die Schwankungen des Verlaufes der Nephritis kennen. Die weiteren Kalk- und Kochsalzversuche ergaben, dass Kalk in der Tat die beschleunigende Wirkung auf die Urannephritis hat, während physiologische Kochsalzwirkung ohne Einfluss ist. Die mit NaCl behandelten Tiere stellen demnach einen der Typen der reinen Urannephritis dar. Die Kalktiere jedoch fallen vollkommen aus dem Rahmen der Pohltiere; weder Pohl noch Baehr noch wir sahen bei einfacher subkutaner Vergiftung mit den in Betracht kommenden Urandosen eine akute Nephritis, wie sie die mit Kalk behandelten Tiere Nr. 88, 225 und 224 zeigten.

Der besseren Uebersicht halber stellen wir die folgenden NaCl- und Kalkversuche getrennt zusammen.

Nachdem das Tier Nr. 88 mit der täglichen Dosis von 0,2 Calc. lact. nicht einer subakuten, sondern akuten Nephritis, die bis zum Schlusse volle Diurese gezeigt hatte, erlegen war, sollten weitere Versuche Aufschluss darüber geben, ob ein Unterschied zwischen kleinen und grossen Kalkdosen in der Wirkung auf die Pohlsche Nephritis besteht. Die Tabelle von Nr. 225 repräsentiert ein Tier mit der (grossen) Kalkmenge von 0,6 g Calc. lact. pro die und Nr. 224 mit der (kleinen) Dosis von 0,04 g Calc. lact.

Tier Nr. 225.

Datum	Gewicht	Hafer	Wasser	Urin: Menge	Urin: Spez. Gew.	Urin: Reakt.	Urin: Alb. und Zylinder	Urin: Sang.	NaCl	N	Bemerkungen
23. 10.	1860	40	40						0,051	0,735	
24. 10.	1860	50	70	96	1050	s.	—	—	0,051	0,735	
25. 10.	1880	40	70						0,051	0,735	
26. 10.	1800	60	70						0,069	1,007	
27. 10.	1800	120	30	77	1050	s.	—	—	0,069	1,007	
28. 10.	1700	30	40						0,172	0,883	
29. 10.	0,5 g Uran (0,07 proz.) subkutan.			115	1020	s.	+	—			
	1720	10	90						0,172	0,883	2 mal tgl. 2,0 7,5 proz. Calc. lact.
30. 10.	1580	10	20	95	1022	s.	+	+	0,323	1,764	2 mal tgl. 4,0 = 0,6 g.
31. 10.	1470	40	70	90	1025	s.	+	—	0,153	2,079	do.
1. 11.	1480	40	110	82	1025	s.	+	+	0,106	1,840	do.
2. 11.	1320	20	40	98	1021	s.	+	+	0,147	2,231	do.
3. 11.	1240			104	1035	s.	+	—	0,197	2,726	1 mal tgl. 4,0.

6 Uhr abends gestorben. (Die Zahlen vom 3. 11. beziehen sich bis abends 6 Uhr.)

Tier Nr. 224.

25. 10.	1570	90	90						0,013	0,638	
26. 10.	1620	20	50	74	1035	s.	—	—	0,013	0,638	
27. 10.	1600	20	50						0,013	0,638	

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Datum	Gewicht	Hafer	Wasser	Urin: Menge	Urin: Spez. Gew.	Urin: Reakt.	Urin: Alb. und Zylinder	Urin: Sang.	NaCl	N	Bemerkungen
28. 10.	1530	30	50						0,151	0,728	
29. 10.	Morg. 9 Uhr 0,5 g Uran (0,07 proz.) subkutan.			113	1035	s.	+	—			
	1590	20	40						0,151	0,728	2 mal tgl. 2,0 2 proz. Calc. lact.
30. 10.	1570	—	40						0,151	0,728	2mal tgl. 4,0 0,5proz. Calc. lact. = 0,04 g.
31. 10.	1450	20	40						0,126	0,877	do.
1. 11.	1480	10	30	117	1040	s.	+	—	0,126	0,877	do.
2. 11.	1480	20	40						0,126	0,877	do.
3. 11.	1500	20	50						0,126	0,877	do.
4. 11.	1370	30	40						0,052	0,804	do.
5. 11.	1380	10	40	93	1035	s.	+	—	0,052	0,804	do.
6. 11.	1350	—	30						0,052	0,804	do.
7. 11.	1260	—	60	115	1021	s.	+	+	0,358	1,383	do.
8. 11.	1150	Nachts gest.									
	In der Blase . .			93	1026	s.	+	+	0,358	1,383	

Die beiden Tabellen sind zweifelsohne Repräsentanten der Pohlschen Tiere, indem beide bei offenen Harnwegen an ihrer Nephritis zugrunde gehen. Trotzdem ist der Verlauf nicht ganz gleich. Das Tier Nr. 225, das die hohen Kalkwerte erhalten hat, zeigt von Beginn an, nicht etwa erst nachdem einige Tage verstrichen sind, deutlich erhöhte Diurese, die in ihrer Intensität sich bis zum Exitus erhält. Entsprechend dem akuten Einsetzen der vermehrten Wasserzufuhr dauert der ganze Prozess auch nur sechs Tage. In dieser Zeit werden mit dem Urin Mengen an NaCl und N ausgeschwemmt, die bedeutend grösser sind als die vor der Vergiftung gefundenen Tageswerte. Kurzum das Krankheitsbild ist eine sehr schnell einsetzende Nierenentzündung und man sieht, dass das Tier Nr. 225 mit der Tagesdosis von 0,6 g Kalzium noch akuter, schneller und schwerer die Symptome der Nephritis zeigt als das Tier Nr. 88, welches eine Kalkdosis von 0,2 g erhalten hatte, und es liegt nahe, für die Schwere des Krankheitsprozesses den injizierten Kalk verantwortlich zu machen, derart, dass je grösser die Kalkmenge, um so heftiger die klinischen Erscheinungen. In diesen Zusammenhang hinein passt das Tier Nr. 224 mit 0,04 g Kalzium pro die sehr gut; es hatte geringere Calc. lact.-Dosen als Nr. 88 (0,2) erhalten. Es erkrankt nicht sofort an Diurese. Erst am letzten Tage lässt es 208 ccm Urin. Auch die NaCl- und N-Werte sind nicht so eklatant gegen die Periode vor der Vergiftung erhöht, mit Ausnahme der letzten Tage. Es scheint, wenigstens nach den Urinmengen zu schliessen, als ob sich am Todestage das Pohlsche Krankheitsbild entwickeln wollte, was der Exitus verhinderte. Die Ursache dieses abgekürzten Decursus morbi ist wohl in dem Kalk zu suchen, der den Mittelweg zwischen akuter und subakuter Nephritis bewirkte.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

IIIb.

Wir haben in dem vorhergehenden Abschnitt IIIa einen Gegensatz zwischen der Kalk- und der Kochsalzwirkung auf uranvergiftete Kaninchen gesehen und wir glaubten die Beobachtung dahin deuten zu dürfen, dass Kalk in entsprechender Dosis aus der subakuten eine akute zu machen vermag, während physiologische NaCl-Lösung für den Gang der Nephritis ohne Belang sei. Denn das mit 0,9proz. NaCl-Lösung behandelte Tier Nr. 50 unterschied sich nicht wesentlich von den gewöhnlichen Pohl-Tieren. Es bleibt dahin gestellt, ob alle nach dieser Methode behandelten Tiere diese Merkmale haben. Bei der Mannigfaltigkeit der Erscheinungen, die wir bei reinen Pohl-Tieren gefunden haben, muss

Tier Nr. 221.

Datum	Gewicht	Hafer	Wasser	Urin: Menge	Urin: Spez. Gew.	Urin: Reakt.	Urin: Alb. und Zylinder	Urin: Sang.	NaCl	N	Bemerkungen
25. 10.	1800	20	100	30	1050	s.	—	—	0,048	0,790	
26. 10.	1780	40	30	25	?	s.	—	—	0,054	0,673	
27. 10.	1720	30	60	28	?	s.	—	—	0,044	0,605	
28. 10.	1740	30	50						0,093	0,850	
29. 10.	0,5 ccm Uran (0,07 proz.) subkutan.			52	1045	s.	+	—			
	1770	30	30						0,093	0,850	2 mal tgl. 2,0 NaCl (0,9 pCt.)
30. 10.	1700	20	40	55	1043	s.	+	—	0,176	1,620	2 mal tgl. 4,0 NaCl (0,9 pCt.)
31. 10.	1650	20	60						0,075	0,806	do.
1. 11.	1680	30	30	50	1028	s.	+	—	0,075	0,806	do.
2. 11.	1620	15	30	33	?	s.	++	—	0,158	0,964 [1]	do.
3. 11.	1580	0	50	86	1025	s.	+	+	0,369	1,376	do.
4. 11.	1500	20	70	40	1037	s.	++	—	0,080	1,265	do.
5. 11.	1500	20	50	29	?	s.	++	+	0,058	0,872	do.
6. 11.	1460	50	10						0,072	0,626	do.
7. 11.	1520	40	70	36	1042	s.	+	+	0,072	0,626	do.
8. 11.	1540	10	30						0,081	0,995	do.
9. 11.	1550	40	40	68	1034	s.	+	+	0,081	0,995	do.
10. 11.	1470	40	70	48	1035	s.	+	+	0,076	1,595	do.
11. 11.	1470	20	50						0,120	0,766	do.
12. 11.	1490	30	70	86	1032	s.	+	—	0,120	0,766	do.
13. 11.	1450	25	90	88	1014	s.	+	—	0,210	1,247	do.
14. 11.	1500	20	40	67	1020	s.	+	—	0,227	?	do.
15. 11.	1420	70	80						0,122	0,789	do.
16. 11.	1470	20	90	94	1021	s.	+	—	0,122	0,789	do.
17. 11.	1420	40	110	105	1015	s.	+	—	0,420	0,926	do.
18. 11.	1400	30	140						0,232	0,898	do.
19. 11.	1410	50	100	155	1017	s.	+	—	0,232	0,898	do.
20. 11.	1320	0	140	58	1015	n.	+	—	0,208	0,596	do.
21. 11.	1350	10	90	62	1025	s.	+	—	0,124	0,880	do.
22. 11.	1340	0	100	60	1013	s.	+	—	0,120	0,664	do.
23. 11.	1330	20	150	65	1013	s.	+	—	0,221	0,857	do.
24. 11.	1300	20	70	90	1015	s.	+	—	0,306	1,780	do.
25. 11.	1270	20	110	64	1023	s.	+	—	0,102	1,219	do.
26. 11.	1260	0	110	57	1023	s.	+	—	0,201	1,005	do.
27. 11.	1240	?	?	63+							
Am 28. 11. morg. tot gefunden. Bei der Autopsie Blasenurin				72							
				135	1015	s.	+	—	0,513	3,969	

[1] Vom 2. 11. ab Zucker +.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

man mit der Möglichkeit rechnen, auch andere Resultate bei gleicher Behandlungsmethode zu erzielen. Es sollte nicht unsere Aufgabe sein, alle Varianten zu finden. Wir begnügten uns mit der Repetition des Versuches 50 (0,9 proz. NaCl-Lösung) mit dem Tier Nr. 221 und schlossen hieran, da dieses (Nr. 221) mit jenem fast vollkommen übereinstimmte, einen Versuch, in dem wir noch den Einfluss hypertonischer Kochsalzlösungen studierten. Diesem Zweck diente das Tier Nr. 277, dem wir täglich 2 mal 4 ccm einer 1,2 proz. NaCl-Lösung nach der Uranvergiftung intravenös injizierten. Die eingespritzte Menge sowohl wie der Prozentgehalt des NaCl ist willkürlich gewählt.

Tier Nr. 277.

Datum	Gewicht	Hafer	Wasser	Urin: Menge	Urin: Spez. Gew.	Urin: Reakt.	Urin: Alb. und Zylinder	Urin: Sang.	NaCl	N	Bemerkungen
28. 2.	1750	90	65	55	1042	s.	—	—	0,066	0,612	
1. 3.	1750	50	40						0,066	0,612	
2. 3.	1650	90	90	47	1025	s.	—	—	0,075	0,901	
3. 3.	1770	90	90	49	1045	s.	—	—	0,024	0,497	
4. 3.	1620	90	90						0,024	0,497	
5. 3.	0,5 ccm Uran (0,7 proz.) subkutan.										
	1620	70	90	52	1030	s.	—	—	0,026	0,575	2×4 ccm NaCl (1,2 pCt.)
6. 3.	1600	70	90						0,026	0,575	do.
7. 3.	1570	80	90	98	1020	s.	+	—	0,254	1,150	do.
8. 3.	1450	50	90	47	1015	s.	+	+	0,150	0,736	do.
9. 3.	1300	20	90	90	1020	s.	+	+	0,234	1,493	do.
10. 3.	1220	?	?	64	1020	s.	+	+	0,153	0,947	do.
11. 3.	In Agonie morgens früh, mittags gestorben.										

Das Tier Nr. 277 nimmt eine Sonderstellung ein. Es zeigt den Charakter, den wir schon von den mit grossen Kalkdosen gespritzten Tieren kennen. Keine über lange Zeit sich hinziehende Nephritis, in deren Verlauf sich Tage mit grossen Urinmengen einstellten, sondern eine akut einsetzende Nephritis, die am siebenten Tage nach der Vergiftung ihr Ende erreicht. Hier sehen wir ganz ausgesprochene Polyurie, Ausschwemmung von NaCl und N.

So hat sich denn, wenn man das Ergebnis der Kalkversuche bei uranvergifteten Tieren zusammenfassen will, die interessante Beobachtung ergeben, dass intravenöse Injektionen von Calc. lact. bei der Urannephritis das Einsetzen der Polyurie und des Todes beschleunigen. Dementsprechend erfolgt auch die Zunahme der NaCl- und N-Ausscheidung durch die Nieren schneller und intensiver. Sehr kleine Kalkdosen zeigen diese Wirkung nur minimal, dahingegen ist der Einfluss grosser Kalkmengen sehr deutlich. Von der hemmenden Wirkung des Kalkes auf die Nierenfunktion, die wir oben bei Phloridzindiabetes, Nephritis usw. kennengelernt haben, ist hier bei der Urannephritis nichts zu konstatieren. Gerade der entgegengesetzte Einfluss tritt in die Erscheinung.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Im Laufe dieser Versuchsreihe hat sich noch der bemerkenswerte Befund ergeben, dass die Zufuhr von verhältnismässig geringen Mengen hypertonischer Kochsalzlösung eine ähnliche Wirkung auf die Urannephritis ausübt wie der Kalk. Wir sind dieser Frage des Kochsalzeinflusses nicht weiter nachgegangen, da sie nicht direkt zum Thema gehört. Weitere Versuche in dieser Richtung müssten feststellen, ob es sich dabei um einen Zufall oder um eine Gesetzmässigkeit handelt.

Zusammenfassung.

1. Nach subkutaner Injektion kleiner Uranmengen entsteht, wie Pohl zuerst gefunden hat, beim Kaninchen eine Nephritis, die bis zum Tode mit Polyurie, Ausschwemmung von N und NaCl einhergeht.
2. Die charakteristische Ausschwemmung bei dieser Nepritis wird höchstwahrscheinlich durch eine besondere Affinität des Urans zu den Nieren verursacht, derart, dass die übrigen Organe primär durch das Uran nicht vergiftet werden; denn nach Injektion des Urans direkt in die Nierenarterien erhielten wir das Bild der Pohlschen Krankheit mit den Ausschwemmungen, und bei der Injektion von Uran in eine Nierenarterie und bei der nach einigen Stunden erfolgten Exstirpation der betreffenden Niere blieben die Tiere gesund.
3. Intravenöse Zufuhr von Kalk vermag je nach der einverleibten Menge mehr oder weniger die Symptome der Urannephritis zu beschleunigen und zu verstärken. In gleichem Sinne wirkt anscheinend hypertonische Kochsalzlösung. Dahingegen beeinflusst intravenös eingespritzte physiologische NaCl-Lösung die subakute Urannephritis nicht.

Literatur.

1) Pohl, Ueber subakute Nephritis. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 67. — 2) Baehr, Ueber die Polyurie bei subakuter Nephritis. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 109. — 3) Derselbe, Ueber experimentelle Schrumpfniere. Beitr. z. path. Anat. u. allgem. Path. Bd. 75. — 4) Jacoby u. Eisner, Einwirkung von Kalksalzen auf die Niere. Berl. klin. Wochenschr. 1913. Nr. 29. — 5) Jacoby u. R. Rosenfeld, Einwirkung von Kochsalzen auf den Phloridzindiabetes. Biochem. Zeitschr. Bd. 69. — 6) Eisner, Beeinflussung der Nierenfunktion des Menschen durch Kalksalze. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 112. (Weitere Literatur ist dort angeführt.) — 7) Tangl, Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 34.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

XVII.

Aus dem städtischen Krankenhaus Moabit in Berlin
(I. innere Abteilung: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Georg Klemperer).

Zur Diagnostik der metastatischen Knochenmarkstumoren aus dem Blutbefund.

Von

Johannes von Roznowski.

Unerwartet wird bisweilen bei der Sektion sehr kachektischer Menschen eine generalisierte Geschwulstbildung im Knochenmark festgestellt, die im Leben nicht diagnostiziert worden war, weil keinerlei Symptome darauf hinzuweisen schienen.

In der Tat kann die Diagnose der multiplen Knochenmarksmetastasen maligner Tumoren bisweilen grosse Schwierigkeiten machen. In Fällen, wo bei der bestehenden oder auch bei einer früheren Erkrankung ein Primärtumor diagnostiziert, eventuell operativ entfernt worden ist, und wo jetzt fortschreitende Anämie und Kachexie, Knochenschmerzen, Knochenauftreibungen, Spontanfrakturen auftreten, liegt die Diagnose Knochenmetastasen auf der Hand.

Uebrigens ist dabei zu berücksichtigen, dass ein langes Zurückliegen der Operation des Primärtumors und ein jahrelanges Freigebliebensein von Rezidiven die Diagnose Metastasenbildung im Knochensystem nicht unwahrscheinlich macht. Es sind Fälle bekannt, wo 7 bis 8 Jahre und noch länger nach Mammaamputationen wegen Karzinom die ersten Symptome von Knochenmetastasen in Erscheinung getreten sind (Petrén, Ritchie und Stewart, Bruns).

In anderen Fällen, wo weder früher noch bei der jetzigen Erkrankung ein Tumor festgestellt werden konnte, liegt die Annahme metastatischer Knochenmarksgeschwülste nicht so nahe. Während nämlich die Metastasenbildung maligner Tumoren in den anderen Organen doch meist erst erfolgt, wenn der Primärtumor schon eine gewisse Grösse erreicht hat, kann ausgedehnte Metastasierung im Skelettsystem oft schon erfolgen, wenn der Primärtumor noch ganz jung ist. Recklinghausen teilte einen Fall mit, wo bei der Sektion multiple Knochenmarkstumoren gefunden wurden, ohne dass zunächst ein Primärtumor aufzufinden war. Nur das geübte Auge des Prosektors entdeckte auf der Schnittfläche der Prostata eine kleine Stelle von etwas abweichender Färbung. Erst die mikroskopische Untersuchung ergab die Diagnose: Prostatakarzinom mit multiplen Knochenmarksmetastasen.

Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Ferner kann die Diagnose dadurch sehr erschwert werden, dass die von Metastasen durchsetzten Knochen äusserlich oft gar keine Veränderungen aufweisen; die Metastasenbildung bleibt lediglich auf die Markhöhle beschränkt. Auch Knochenschmerz kann vollständig fehlen. In einem von Schleip veröffentlichten Falle ergaben sich bei der Sektion ausgedehnte Tumormassen in Wirbelsäule, Rippen, Sternum, rechter Clavicula und Beckenknochen, ohne dass im Leben — abgesehen vom Blutbefund — irgendwelche Symptome vorhanden gewesen wären, die die Aufmerksamkeit auf eine Skeletterkrankung gelenkt hätten. Es wird ausdrücklich hervorgehoben, dass nirgends Druckempfindlichkeit bestand, und dass selbst starkes Beklopfen der Knochen, die sich später von Metastasen durchsetzt zeigten, schmerzlos war.

Von grosser Bedeutung für die Diagnose „multiple, metastatische Knochenmarkstumoren" ist ein charakteristischer Blutbefund. In der grossen Mehrzahl der in der Literatur veröffentlichten Fälle wird als einzige Angabe über das Verhalten des Blutes „Anämie" erwähnt, oder es wird angegeben, das Blutbild sei ein der perniziösen Anämie ähnliches.

In der Tat findet sich fast immer ziemlich starke Anisozytose, auch Poikilozytose; hin und wieder sieht man hämoglobinreichere und polychromatophile, bisweilen auch basophil punktierte rote Blutkörperchen. Oft sind Erythroblasten, in manchen Fällen sogar in auffallend reichlichen Mengen — Normoblasten und seltener Megaloblasten — vorhanden. Meist jedoch bleibt, im Gegensatz zum Blutbefund bei der perniziösen Anämie, der Färbeindex unter 1; die roten Blutkörperchen sind hämoglobinarm oder wenigstens nicht hyperchrom. Ein ständiges Sinken ihrer Anzahl wurde in allen Fällen, die längere Zeit beobachtet werden konnten, festgestellt.

Das Verhalten der Leukozyten ist, was ihre Zahl betrifft, sehr verschieden. Während in manchen Fällen Leukopenie beobachtet worden ist — Kurpjuweit und ferner Harrington und Kennedy haben in einigen Fällen nur 2500 Leukozyten im Kubikmillimeter gezählt —, war in der Mehrzahl der Fälle eine Hyperleukozytose vorhanden. In der Regel bleibt die Zahl der Leukozyten zwischen 10000 und 30000; es kann jedoch auch zu sehr hohen Werten kommen, wie die Fälle von Kast und von Dieballa und Entz beweisen, wo das eine Mal 114000 bzw. 120000, das andere Mal 112000 Leukozyten gezählt worden sind. Auf die Art der Tumoren kommt es dabei nicht an; sowohl bei Karzinomen, als auch bei Sarkomen — den beiden hauptsächlichsten Vertretern der malignen Tumoren, die Knochenmetastasen machen — kann bald Leukopenie bald Leukozytose auftreten.

Die polymorphkernigen Leukozyten sind meist in annähernd normalen Prozentzahlen vorhanden; sie zeigen im allgemeinen wenig gelappte Kerne.

Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Es ist also eine Verschiebung des Blutbildes nach links in Arnethschem Sinne vorhanden. In bezug auf die Lymphozyten sind meist keine gröberen Veränderungen vorhanden. Eosinophile und Mastzellen sind fast immer vermindert an Zahl.

Wichtig ist das Auffinden von Myelozyten im Blute in grösserer Zahl. In Fällen von ausgedehnterer Metastasenbildung im Knochenmark sind Mengen von 11—17 pCt. beobachtet worden.

Eine Reihe von Autoren sind zu dem Schluss gekommen: Treten mit dem Symptomenbild einer schweren Anämie Myelozyten in grösserer Zahl im Blute auf, so spricht das für das Bestehen maligner Knochenmarkstumoren. Im übrigen aber weichen ihre Befunde vielfach von einander ab.

1901 hat H. Hirschfeld[1]) die Fälle von Knochenmarkstumoren aus der Literatur gesammelt, bei denen Angaben — vielfach allerdings nur ungenaue — über den Blutbefund gemacht waren, und drei eigene Beobachtungen veröffentlicht. Er kommt zu dem Schluss: Eins der wesentlichsten Symptome von Knochenmarkstumoren grösserer Ausdehnung ist schwere Anämie. In der Regel tritt eine Vermehrung der Leukozyten auf, und es finden sich pathologische Formen im Blute; nämlich Myelozyten, grosse mononukleäre Leukozyten, Cornilsche Zellen und polymorphkernige Leukozyten ohne Granulationen. Stets ist eine Verminderung der eosinophilen Zellen vorhanden. Das Knochenmark besitzt weitgehende Regenerationsfähigkeit. In Fällen jedoch, wo es infolge allzu grosser Raumbeschränkung durch ausgedehnte Metastasenbildung nicht mehr imstande ist, in normaler Weise zu funktionieren, kann vikariierend eine myeloide Umwandlung der Milz eintreten. „Zurzeit erscheint es noch nicht möglich, auf Grund des Blutbefundes allein die Diagnose zu stellen."

Kurpjuweit[2]) hat 1903 in ähnlicher Weise eine zusammenfassende Arbeit über Knochenmarksmetastasen maligner Tumoren veröffentlicht, und aus drei eigenen und zehn Fällen der Literatur den Schluss gezogen: Auch wenn kein Primärtumor konstatiert werden kann, so muss die Diagnose maligner Tumor mit Knochenmarksmetastasen gestellt werden, falls bei bestehender schwerer Anämie mit Poikilozytose, Polychromatophilie und Erythroblasten Myelozyten in Mengen von mehreren Prozenten auftreten. In Fällen von ausgedehnterer Metastasenbildung im Mark zeigen Milz, Leber und Lymphdrüsen Zellelemente, wie sie nur dem Knochenmark zukommen; also wird anzunehmen sein, dass diese Organe bei Behinderung der Blutbildung im Knochenmark dessen Aufgabe übernehmen.

1) Hans Hirschfeld, Ueber Blutbefunde bei Knochenmarkstumoren. Fortschr. d. Med. 1901. Bd. 19. Nr. 29.

2) O. Kurpjuweit, Zur Diagnose von Knochenmarksmetastasen bei malignen Tumoren aus dem Blutbefund. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903. Bd. 77. S. 553.

Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Eine ziemlich stark abweichende Ansicht hat Schleip[1]) ausgesprochen. Er fand ausser der auch von den anderen Autoren beschriebenen Anämie mit Myelozyten in grösserer Zahl in zwei von seinen drei Fällen „abnorme Zellen" im Blut, die „in direktem Zusammenhang mit den Knochenmarkstumoren stehen", d. h. also offenbar als Geschwulstzellen aufgefasst werden. Sie werden beschrieben als zum Teil sehr grosse Zellen (bis 25 μ Durchmesser) mit voluminösem, schwach basophilem Protoplasma ohne Granula und relativ grossem, rundem oder ovoidem, chromatinreichem Kern von lockerer, oft etwas gelappter Struktur. Die Zahl dieser „abnormen Zellen" stieg in einem Falle bis auf 54,3 pCt. bei 6900 Leukozyten im Kubikmillimeter.

Ob diese Zellen in der Tat als Geschwulstzellen aufgefasst werden dürfen, erscheint doch sehr zweifelhaft. Sicherlich werden in Fällen von malignen Knochenmarkstumoren auch Geschwulstzellen im Blute vorhanden sein. Ihr Auffinden im Blutausstrichpräparat wird jedoch nur als ein glücklicher Zufall zu bezeichnen sein. Denn einmal ist die Beurteilung isolierter Tumorzellen sehr schwierig und andrerseits bleiben sie ja im strömenden Blut selten intakt. Vor allen Dingen wird man aber eine solche Ueberschwemmung des Blutes mit Tumorzellen — 54,3 pCt. bei 6900 Leukozyten wären rund 3700 Geschwulstzellen in 1 cmm Blut — nicht annehmen können. Selbst bei 1 pCt. Tumorzellen auf 8000 weisse Blutkörperchen im Kubikmillimeter wären 4000 Tumorzellen in jedem Blutstropfen (1 ccm = 20 Tropfen gerechnet). Es müssten also, gleichmässige Verteilung vorausgesetzt, ungeheure Mengen von Geschwulstzellen im Blute kreisen. Das Auffinden von Zellen, die in direktem Zusammenhang mit der Geschwulst stehen, erscheint demnach für die Diagnostik der Knochenmarkstumoren nicht verwertbar; man müsste denn die in neuester Zeit bei anderen, hauptsächlich Bluterkrankungen hin und wieder zu diagnostischen Zwecken ausgeführte Punktion des Knochenmarks anwenden.

Ehrlich und Grawitz[2]), ferner Israel und Leyden[3]) haben ebenfalls in Fällen von metastatischen Knochenmarkstumoren abnorme Zellen im Blute gefunden; dieselben werden jedoch nicht als Geschwulstzellen aufgefasst. In dem einen Falle wird angenommen, dass es Knochenmarkselemente seien, im anderen Falle wird ihre Aetiologie nicht genauer erörtert.

Andere Autoren sind zu ganz ähnlichen Resultaten gekommen, wie Hirschfeld oder Kurpjuweit. Erwähnt seien die Arbeiten von Epstein[4]),

1) K. Schleip, Zur Diagnose von Knochenmarkstumoren aus dem Blutbefund. Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 59. S. 261.

2) Charité-Annalen. Bd. 5. S. 198.

3) Berliner klin. Wochenschr. 1890. S. 231.

4) Zeitschr. f. klin. Med. 1896. Bd. 30. S. 121.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Braun[1]), Fresc[2]), Kast[3]), Rotky[4]), Harrington-Teacher[5]), Roman[6]) und Harrington-Kennedy[7]).

Auch in zwei der im Krankenhaus Moabit in letzter Zeit beobachteten vier Fälle von multiplen Knochenmarksmetastasen maligner Tumoren, über deren Krankheitsgeschichte in dieser Arbeit berichtet werden soll, war derselbe Blutbefund vorhanden. In dem einen Falle handelte es sich um eine 53 Jahre alte Frau, welcher 7 Jahre vor dem Auftreten der ersten Zeichen von metastatischen Knochenmarkstumoren die linke Mamma wegen Karzinom amputiert worden war; der andere Fall betrifft einen 18jährigen jungen Mann mit periostalem Sarkom des rechten Oberschenkels.

Zur besseren Uebersicht mögen eine Anzahl der bereits veröffentlichten Blutbefunde bei metastatischen Knochenmarkstumoren in Form einer Tabelle angeführt werden (vgl. S. 382 u. 383).

Es sind nur die Fälle verzeichnet, bei denen genaue Angaben über das prozentuelle Verhältnis der Leukozyten vorliegen.

1. Frau E. R., 51 Jahre alt, aufgenommen am 21. 3. 1912. Die Mutter der Pat. ist an Leberkrebs gestorben. 1905, also vor 7 Jahren, wurde der Pat. die linke Mamma wegen einer bösartigen Geschwulst amputiert. Seit etwa 9 Wochen Schmerzen in beiden Hüftgelenken, besonders stark auf der rechten Seite.

Status bei der Aufnahme: Graziler Körperbau, schlechter Ernährungszustand, blasse Hautfarbe. Ueber die linke Brustseite, schräg nach der Achselhöhle verlaufende Narbe; die linke Mamma fehlt.

Cor: Dämpfung normal begrenzt; über allen Ostien systolisches Geräusch, besonders deutlich über der Pulmonalis. II. Ton an der Herzspitze etwas paukend.

Pulmones: normale Grenzen, gute respiratorische Verschieblichkeit, kein pathologischer Auskultations- oder Perkussionsbefund.

Abdomen: Epigastrium auf Druck etwas empfindlich; Milz ist palpabel und ziemlich druckschmerzhaft, sie überragt fingerbreit den Rippenbogen.

Urin, Stuhl, Magensaft: ohne Besonderheiten.

Nervensystem: kein pathologischer Befund.

29. 3. Blutbefund: 45 pCt. Hämoglobin, 3000000 Erythrozyten, 9000 Leukozyten. Der gefärbte Blutausstrich zeigt ziemlich viel Erythroblasten, Anisozytose und Poikilozytose der roten Blutkörperchen; von den weissen Blutkörperchen sind:

Polymorphkernige Neutrophile .	40,5 pCt.
Eosinophile	3,0 „
Lymphozyten	42,5 „
Grosse Mononukleäre	9,0 „
Myelozyten	5,0 „

Auf dem Röntgenbilde zeigt sich die Flexura coli lienalis sehr tief liegend, durch einen Tumor nach unten gedrängt; „doch scheint an dieser Stelle keine Passagestörung im Darm vorzuliegen".

---

1) Wiener med. Wochenschr. 1896. S. 481.
2) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1900. Bd. 68. S. 387.
3) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903. Bd. 76. S. 48.
4) Prager med. Wochenschr. 1906. Nr. 3.
5) Glasgow medical journal. April 1910.
6) Zieglers Beiträge. 1912. Bd. 53. S. 69.
7) The Lancet. 8. Februar 1913.

Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Nr.	Autor	Alter und Geschlecht des Patienten	Primärtumor	Hämoglobin pCt.	Erythrozyten im cmm	Färbeindex	Leukozyten im cmm
1	Frese, 1900. Fall II.	28 Jahre, weiblich.	Pyloruskarzinom.	21	900 000	1,17	9 220
		1 Tag ante mortem.		12	681 000	0,86	10 150
2	Hirschfeld, 1901. Fall II.	63 Jahre, weiblich.	Uteruskarzinom.	20	1 000 000	1,00	30 000
3	Kast, 1903.	56 Jahre, männlich.	Peniskarzinom.	55	3 150 000	0,87	114 000
		1 Tag ante mortem.		—	3 020 000	—	120 000
4	Kurpjuweit, 1903. Fall I.	34 Jahre, weiblich.	Pyloruskarzinom.	25	1 825 000	0,69	9 100
		1 Tag später.		20	718 000	1,43	6 700
5	Fall II.	17 Jahre, weiblich.	Multiple Knochensarkome.	20	2 560 000	0,39	2 500
6	Fall III.	51 Jahre, weiblich.	Gallenblasenkarzinom.	53	3 250 000	0,84	22 700
		1 Tag ante mortem.		50	3 200 000	0,78	26 600
7	Fall IV.	42 Jahre, männlich.	Magenkarzinom.	60	4 320 000	0,70	19 700
8	Schleip, 1906. Fall I.	32 Jahre, männlich.	Magenkarzinom.	40	2 328 000	0,83	12 600
		1 Tag ante mortem.		40	1 984 000	1,03	16 400
9	Fall II.	34 Jahre, männlich.	Appendixkarzinom.	105	4 452 000	1,17	7 600
10	Fall III.	57 Jahre, weiblich.	Multiple Knochensarkome.	60	3 104 000	0,97	3 600
		7 Monate später.		70	3 792 000	0,93	—
		10 Monate später.		50	2 608 000	0,96	6 900
11	Harrington und Teacher, 1910.	64 Jahre, weiblich.	Magenkarzinom.	35	1 600 000	1,09	14 000
		8 Tage später.		42	1 900 000	1,10	8 000
		6 Tage ante mortem.		35	1 800 000	0,90	8 000
12	Roman, 1912.	27 Jahre, männlich.	Retinagliom.	67	4 362 000	0,77	6 800
13	Harrington und Kennedy, 1913.	52 Jahre, männlich.	Magenkarzinom.	62	2 751 000	1,05	2 500
		14 Tage später.		56	2 525 000	1,12	10 000
14	Dieballa und Entz, 1913.	17 Jahre, weiblich.	Pleurasarkom.	41	2 608 000	0,79	112 600
In dieser Arbeit: Frau E. R., 41 Jahre alt. Mammakarzinom.		29. 3. 1912		45	3 000 000	0,75	9 000
		16. 4. und 3. 5. 1912		40	3 200 000	0,63	5 000
		16. 6. 1912		—	4 200 000	—	3 000
		1. 7. 1912		55	2 570 000	1,08	4 800
		22. 9. 1912		45	1 660 000	1,36	3 100

Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Polymorphkernige Neutrophile pCt.	Eosinophile pCt.	Lymphozyten grosse pCt.	Lymphozyten kleine pCt.	Grosse Mononukleäre pCt.	Uebergangsformen pCt.	Myelozyten pCt.	Mastzellen pCt.
64,5	1,0	15,0		11,0	—	8,0	0,5
—	—	—	—	—	—	—	Granulationslose Polynukleäre
78,8	0,5	4,6	4,6	—	—	11,0	0,5
—	—	—	—	—	—	—	
94,49	0,42	0,58	1,58	0,16	—	1,09	1,68
48,4	1,0	12,2	19,2	1,6	6,6	11,0	
42,5	1,2	15,3	21,7	3,0	7,5	8,7	Mastzellen 0,1
33,0	0,5	6,5	19,0	29,0	—	12,0	
62,5	2,0	23,5		12,0	—	—	
29,5	1,5	46,5		11,5	—	17,0	
86,1	0,7	6,2		3,0	—	4,0	
82,0	1,2	8,2		—	2,9	0,8	„Abnorme Zellen" 4,9
58,82	—	20,59		—	1,77	7,06	11,76
58,6	0,8	35,1		1,6	3,9	0,7	
57,3	4,2	26,7		—	10,5	—	
41,2	4,9	37,0		—	6,2	—	Türksche Reizungszellen
31,0	—	11,42		—	0,86	1,85	0,57
63,0	0,7	16,7		18,8		0,8	
52,2	0,6	13,8		28,2		5,0	
59,0	0,1	13,5		25,5		1,25	
44,0	1,5	39,0	8,0	7,0	1,0	—	Myeloblasten 1,0
56,4	1,6	4,8	19,6	14,0	—	1,2	2,4
91,0	—	1,8	1,2	4,8	—	1,0	0,2
82,8	0,7	3,6		2,3		10,05	0,1
40,5	3,0	42,5		9,0		5,0	
30,5	2,7	51,3		9,7		5,5	
39,7	0	44,8		12,1		3,4	
35,9	4,0	50,4		3,2		6,5	
41,5	2,1	47,6		4,5		4,3	

Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

3. 4. Punktion des Milztumors ergibt myeloide Umwandlung der Milz ziemlich hohen Grades.

Damit schien die Diagnose: Myelämie — aleukämische Myelose —, an die man wegen Milztumor, Erythroblasten und Myelozyten gedacht hatte, gesichert[1]).

16. 4. Blutbefund: 40 pCt. Hämoglobin, 3200000 Erythrozyten, 5000 Leukozyten.

3. 6. Von den weissen Blutkörperchen sind:

Polymorphkernige Neutrophile .	30,5 pCt.
Eosinophile	2,7 „
Lymphozyten	51,3 „
Grosse Mononukleäre	9,7 „
Myelozyten	5,5 „

Erythroblasten sind noch reichlich im Blutabstrich vorhanden.

Unter Arsenbehandlung tritt erhebliche Besserung im Befinden der Pat. ein, so dass sie am 16. 6. gebessert entlassen werden kann.

16. 6. Blutbefund: 4200000 Erythrozyten, 3000 Leukozyten.

Von den weissen Blutkörperchen sind:

Polymorphkernige Neutrophile .	39,7 pCt.
Eosinophile	0 „
Lymphozyten	44,8 „
Grosse Mononukleäre	12,1 „
Myelozyten	3,4 „

Anisozytose und Poikilozytose der roten Blutkörperchen unverändert; Erythroblasten seltener.

15. 8. Pat. hat in der Zwischenzeit 12 Pfund an Gewicht abgenommen. Sie fühlt sich jetzt sehr elend und matt. Die Schmerzen sind heftiger geworden, sie sind jetzt in fast allen Knochen, besonders stark in den Schultern und im Brustkorb. Daher wiederum Aufnahme in das Krankenhaus.

Status wie am 21. 3.

16. 8. Blutbefund: 40 pCt. Hämoglobin, 3200000 Erythrozyten, 4400 Leukozyten.

19. 8. In der Nacht hat sich die Pat. mit einem Ruck von der linken auf die rechte Seite herumgeworfen; dabei hat sie einen heftigen Schmerz im rechten Schlüsselbein empfunden und ein lautes knackendes Geräusch gehört.

Befund: Fraktur der rechten Clavicula.

Röntgenbild: „Karzinommetastasen in den Thoraxknochen; Spontanfraktur der rechten Clavicula."

Jetzt wurde natürlich die Diagnose: Myelämie verlassen; das Blutbild war durch das Vorhandensein multipler Knochenmarkstumoren erklärt.

23. 8. Röntgenbild: „Karzinommetastasen des Kreuzbeins, Oberschenkel und Knie frei."

30. 8. Reaktion auf Bence-Jonesschen Eiweisskörper im Urin: negativ.

22. 9. Blutbefund: 45 pCt. Hämoglobin, 1660000 Erythrozyten, 3100 Leukozyten.

Von den weissen Blutkörperchen sind:

Polynukleäre Neutrophile . .	41,5 pCt.
Eosinophile	2,1 „
Lymphozyten	47,6 „
Grosse Mononukleäre	4,5 „
Myelozyten	4,3 „

14. 10. Blutbefund: 35 pCt. Hämoglobin, 1600000 Erythrozyten, 3000 Leukozyten.

1) Der Fall ist von H. Hirschfeld vom Gesichtspunkte der aleukämischen Myelose aus bereits veröffentlicht.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Allmählich werden die Beschwerden der Pat. geringer. Hin und wieder noch Schmerzen in den Beinknochen, im ganzen jedoch Wohlbefinden. Objektiv ist der Zustand unverändert. Wiederholt gemachte Blutabstriche zeigen stets die erwähnten Veränderungen: schwere sekundäre Anämie und unter den weissen Blutkörperchen ab und zu Myelozyten.

28. 3. 1913. Die Pat. wird auf ihren Wunsch entlassen. Sie hat seit der zweiten Aufnahme ins Krankenhaus 6 Pfund an Gewicht zugenommen. Ausser ab und zu auftretenden Schmerzen in den Arm- und Beinknochen, die auch, ebenso wie das Sternum, beim Beklopfen sehr schmerzhaft sind, fühlt sie sich beschwerdefrei. Eine Bestimmung der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehalts ist damals leider nicht ausgeführt worden. Es ist aber eine bedeutende Aufbesserung anzunehmen; denn als die Pat. wegen heftiger, stechender Knochenschmerzen am 31. 5. das Krankenhaus wieder aufsuchte, war der Blutbefund: 60 pCt. Hämoglobin, 2900000 Erythrozyten, 5000 Leukozyten. An Körpergewicht hatte sie seit der Entlassung 12 Pfund abgenommen. Während des Aufenthalts im Krankenhaus trat anfänglich eine Besserung ein; während der ersten Monate Geringerwerden der Beschwerden.

16. 8. Blutbefund: 60 pCt. Hämoglobin, 3150000 Erythrozyten, 4100 Leukozyten. Dann aber bald schnell zunehmende Kachexie und Anämie.

15. 9. 30 pCt. Hämoglobin, 1550000 Erythrozyten.

28. 10. Exitus letalis.

Sektionsbefund: Ausgedehnte Karzinommetastasen des Röhrenknochenmarks, der Knochen und der Dura mater cerebri, an der Konvexität in die Hirnsubstanz wuchernd. Metastasen in den bronchialen Lymphgefässen der Lungen. Ausgedehnte Pleuritis carcinomatosa. Lymphadenitis carcinomatosa der Hals-, Mediastinal-, Axillar- und Retroperitonealdrüsen.

Pulpöse Hyperplasie der Milz; Hydronephrose der linken Niere; Karzinomverschluss des linken Ureters. Submuköse Karzinommetastasen des Magens. Leber frei. Zirrhose des Pankreas. Karzinommetastasen in den Ovarien und in der Glandula thyreoidea.

2. P. Sp., 18jähriger Telegraphenbote, aufgenommen am 29. 5. 1911. Die Familienanamnese ist ohne Besonderheiten. Vor dreiviertel Jahren bemerkte der Pat. eine diffuse Anschwellung des rechten Oberschenkels. Allmählich bildete sich eine indolente Schwellung der rechten Leistendrüsen, die exzidiert wurden. Bald danach bildeten sich zahlreiche neue Tumoren, das ganze rechte Bein schwoll an, Auftreten war vor Schmerzen nicht möglich. Der Pat. hat schon 14 Tage zu Hause gelegen. Jetzt hat er heftige ziehende Schmerzen im rechten Oberschenkel.

Status bei der Aufnahme: Mittelgrosser, etwas magerer junger Mann, Hautfarbe: fahl, gelblich.

Cor: Töne nicht ganz rein, II. Pulmonalton akzentuiert. Pulmones: ohne Besonderheiten.

Abdomen: In der rechten Leistenbeuge zahlreiche glänzende, blaurot verfärbte Tumoren von Bohnen- und Taubeneigrösse; die grösseren weicher, die kleineren ziemlich hart. Auch links eine Reihe ebensolcher Tumoren, ausserdem eine weiche walnussgrosse Drüse. Der untere Teil des Abdomens ist auf beiden Seiten, besonders rechts, derb infiltriert. Starkes Oedem des Penis und des Skrotums.

Der rechte Oberschenkel ist elephantiastisch verdickt, Haut straff gespannt, Unterschenkel und Fuss stark ödematös.

31. 5. Blutbefund: 53000 Leukozyten, meist polymorphkernige Neutrophile mit nur wenig gelappten Kernen. 4 pCt. Myelozyten. Andeutung von Anisozytose und Poikilozytose der roten Blutkörperchen; einzelne Normoblasten.

6. 6. Im Punktat eines der Hauttumoren in der rechten Unterbauchgegend finden sich Zellen mit homogenem Protoplasma und gut färbbarem Kern von lockerer Struktur mit grossem Kernkörperchen — offenbar Tumorzellen.

Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Drainage des rechten Beins mit zwei Kanülen, je einer in Ober- und Unterschenkel. In 24 Stunden fliessen 8 Liter einer klaren, grüngelb gefärbten Flüssigkeit ab.

12. 6. Das rechte Bein ist noch immer ödematös, doch ist die starke Spannung durch die vor zwei Tagen entfernte Drainage beseitigt.

Die Tumoraussaat auf der Haut macht Fortschritte: ausser den nussgrossen Tumoren treten allenthalben glasige, graurote Knötchen bis zu Linsengrösse in der Haut der Unterbauchgegend und des rechten Oberschenkels auf. Darunter sind in der Tiefe knotige Tumoren durchzutasten. Die ödematöse Durchtränkung der Skrotal- und Präputialhaut hat nachgelassen.

Herzaktion beschleunigt.

Der Gesichtsausdruck des Pat. ist schwer leidend. Verfall offenbar in raschem Fortschreiten begriffen.

13. 6. Exitus letalis.

Sektionsbefund: Periostales Sarkom des rechten Oberschenkels mit massenhaften Metastasen im Knochenmark. Milzschwellung. Metastasen in Haut, Lymphdrüsen, Knochen, Lungen, Leber, Milz, Harnblase.

Als Ursache für die Veränderung des Blutbildes bei malignen Tumoren ist die Metastasenbildung in der Markhöhle der Knochen angenommen worden.

Die Tumormetastasen siedeln sich entweder als Knoten oder diffus infiltrierend mit Vorliebe an den Stellen an, wo beim Erwachsenen gewöhnlich das rote Mark sitzt: in den Rumpfknochen, der Diploë der Schädelknochen und dem proximalen Teile der Röhrenknochen. Das blutbildende Mark wird durch die wachsenden Metastasen verdrängt, dann aber auch qualitativ verändert; da es nun nicht mehr imstande ist, in normaler Weise zu funktionieren, kommt es zur Anämie, zur überstürzten Bildung von roten Blutkörperchen und zum Austritt unreifer roter und farbloser Elemente ins Blut. Das vorhandene Fettmark wandelt sich in lymphoides um, und dieses produziert nun neue Blutelemente. Reicht auch das umgewandelte Mark infolge der Ausdehnung der Tumoren nicht mehr für die Blutbildung aus, so beteiligen sich Milz und wohl auch Lymphdrüsen an der Regeneration des Blutes.

Infolge der Knochenmarkstumoren entsteht also Einschränkung der Blutbildung an den ursprünglichen Stätten, Behinderung der Regeneration und Umlenkung in andere Bahnen, die nicht so regelmässig funktionieren, daher auch abnorme Zellen in das Blut hinaustreten lassen (Sternberg).

Epstein[1]) ist der Ansicht, dass es Stoffwechselprodukte der malignen Tumoren sind, welche im Sinne der negativen Chemotaxis eine Ausstossung der auswanderungsfähigen Elemente des Knochenmarks bewirken. Damit findet aber die Anämie keine Erklärung. Es ist auch nicht einzusehen, weshalb bei Bildung derselben Tumoren ausserhalb des Knochenmarks nur in ganz seltenen Fällen geringe Mengen von Myelozyten im Blute gefunden worden sind.

---

1) J. Epstein, Blutbefunde bei metastatischer Karzinose des Knochenmarks. Zeitschr. f. klin. Med. 1896. Bd. 30. S. 121.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Frese[1]) nimmt einen übermässig starken Zerfall der Erythrozyten unter der Einwirkung des Tumorgiftes an. — Daher auch die bei Sektionen oft festgestellte Siderose der Organe. — Das blutbildende Gewebe könne also einmal wegen der Raumbeschränkung durch die Tumormetastasen, dann aber auch wegen des vermehrten Unterganges der Blutkörperchen nicht schnell genug Ersatz schaffen und lasse daher unreife Elemente ins Blut übertreten.

Diese Erklärung gewinnt grosse Wahrscheinlichkeit durch eine Mitteilung von Dieballa und Entz[2]): Es wurde ein Blutbefund festgestellt, der nach den bisherigen Erfahrungen ausgedehnte Metastasenbildung im Knochenmark erwarten liess. 10 pCt. Myelozyten mit dem Bilde schwerer sekundärer Anämie. Bei der Sektion jedoch fanden sich nur 4 bis 5 bohnen- bis pflaumengrosse Knochenmarksmetastasen. Nahezu alle Knochen wurden auf das Genauste untersucht. Damit scheint der Beweis erbracht, dass nicht allein Verdrängung des blutbildenden Gewebes durch die Geschwulstmassen die myeloide Umwandlung des übrig gebliebenen Knochenmarks bzw. der Milz und Lymphdrüsen bewirken und dadurch zu der charakteristischen Blutveränderung führen kann.

In der Literatur finden sich einige Andeutungen, aus denen hervorzugehen scheint, dass besonders in Fällen von osteoplastischer Knochenmarksmetastasenbildung die myeloide Umwandlung der Milz ausgeprägt ist, während sie in Fällen von nicht osteoplastischer Metastasierung fehlen kann. Ob die osteoplastische Natur der Knochenmarksmetastasen maligner Tumoren in Beziehung steht zu der myeloiden Umwandlung der Milz, ist zur Zeit noch nicht zu entscheiden. Bei den meisten Autoren sind keine Angaben darüber vorhanden.

Dieballa und Entz ziehen aus ihrer Beobachtung die Schlussfolgerung: Anämie und mächtige Vermehrung der Myelozyten kann in Ausnahmefällen auf die Geschwulsttoxine bzw. auf die durch dieselben verursachte biologische Reaktion des Knochenmarks zurückzuführen sein. Myelozyten in höherer Anzahl im Blute bei sekundärer Anämie rechtfertigt zwar die Annahme eines malignen Tumors mit Knochenmarksmetastasen; über deren Ausdehnung jedoch lassen sich aus dem Blutbefund keine Schlüsse ziehen.

Eine weitere Einschränkung der Bewertung des Blutbefundes für die Diagnose: maligner Tumor mit Knochenmarksmetastasen erscheint geboten nach der Beobachtung zweier anderer Fälle des Krankenhauses Moabit. In beiden Fällen sind während des Lebens ausgedehnte Metastasenbildungen im Skelettsystem röntgenologisch einwandfrei festgestellt, in einem Falle durch die Sektion bestätigt worden. (Im anderen Falle

1) O. Frese, Ueber schwere Anämie bei metastatischer Knochenkarzinose. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1900. Bd. 68. S. 387.

2) Dieballa und Entz, Leukämieähnliches Blutbild bei einer bösartigen Geschwulst. Fol. haematolog. Archiv. 1913. Bd. 15. S. 59.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

konnte aus äusseren Gründen eine Sektion nicht stattfinden.) In beiden Fällen jedoch haben wiederholte Blutuntersuchungen, abgesehen von geringer Anisozytose und Poikilozytose, normalen Blutbefund ergeben.

3. Frau M. U., 46 Jahre alt, aufgenommen am 22. 4. 1911. Pat. ist früher nie ernstlich krank gewesen. Vor $^3/_4$ Jahren wurde sie wegen einer Geschwulst — offenbar Karzinom — an der Brust operiert. Seit einiger Zeit klagt sie über Schmerzen im Genick, die in den letzten Tagen so heftig geworden sind, dass sie deswegen das Krankenhaus aufsuchte.

Status bei der Aufnahme: Kleine, mittelkräftig gebaute Frau in reduziertem Ernährungszustand. Rechte Mamma amputiert; an ihrer Stelle eine lange Narbe, die bis in die Achselhöhle hineinführt. Thorax breit, gut gewölbt. Mässige Kyphose im Bereiche der Halswirbelsäule, die beim Beklopfen und bei einfacher Palpation sehr schmerzempfindlich ist.

Cor: ohne Besonderheiten.

Pulmones: Ueber beiden Spitzen ziemlich erhebliche Schallverkürzung und verschärftes Vesikuläratmen.

Abdomen: nirgends druckempfindlich, palpatorisch nichts Pathologisches.

Urin und Stuhl: ohne Besonderheiten.

Nervensystem: ohne pathologischen Befund.

Röntgenbild: „Karzinommetastasen in Halswirbelsäule, Scapula, Clavicula, Humerus.“.

Andere Röntgenbilder (Dr. Max Cohn) zeigen zahlreiche, ausgedehnte Metastasen im gesamten Knochensystem: Wirbelsäule, Rippen, Beckenknochen, Oberschenkel.

Der Blutbefund zeigt keine Abweichung von der Norm.

4. 6.: Der Befund ist bis vor einigen Tagen stationär geblieben. Dauernd Klagen über Schmerzen im Genick, im Kreuz und in den Schultern. An den Knochen keine Veränderungen zu tasten. Pat. konnte ausserhalb des Bettes sein und war meist euphorisch. Seit vorgestern ist der linke Fuss geschwollen, rotblau verfärbt, fühlt sich kalt an. Puls der Arteria dorsalis pedis nicht zu tasten. (Embolischer Verschluss der Arterie.) Rapider Kräfteverfall.

Exitus letalis.

4. Frau F. R., 44 Jahre alt, aufgenommen am 7. 6. 1911. Vor 13 Jahren Nierenentzündung und Blaseneiterung. Vor 8 Jahren bemerkte die Pat. in der linken Brust einen harten Knoten, der, ohne Schmerzen zu bereiten, allmählich grösser wurde. Vor 5 Jahren deswegen Abtragung der linken Brust. Seit 2 Jahren indolente kleine Geschwulst in der rechten Mamma. Seit derselben Zeit Schmerzen in der linken Hüfte und im linken Bein. Seit 3 Monaten auch in der Brust Schmerzen.

Status bei der Aufnahme: Mässig genährte Frau. An der linken Brustseite Narbe von der Mammaamputation. Im Verlauf der Narbe mehrere harte, erbsengrosse, druckempfindliche Knötchen. In der rechten Mamma hühnereigrosser, harter, höckriger Tumor. In der rechten Axillar- und in beiden Infraclaviculargruben harte, vergrösserte druckempfindliche Drüsen.

Cor: normale Grenzen; systolisches Geräusch an der Spitze, 2. Aortenton verstärkt.

Puls regelmässig, 115 pro Minute. Temperatur 37,2.

Pulmones: Leicht tympanitischer Perkussionsschall über beiden Spitzen und Oberlappen. Hinten unten beiderseits Dämpfung bis zum Angulus scapulae; leises, unbestimmtes Atmen.

Abdomen und Nervensystem: ohne pathologischen Befund.

Druckempfindlichkeit der Beckenknochen, unsicherer Gang; Hüftgelenke frei beweglich.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Röntgenaufnahme der Beckenknochen ergibt zahlreiche Karzinommetastasen in denselben wie auch im Kreuzbein, in den Lendenwirbeln und Oberschenkeln.

Das Blutbild ist, abgesehen von geringer Anisozytose und Poikilozytose der Erythrozyten, normal. (Dr. H. Hirschfeld.)

Im Verlaufe der Krankheit geht die Pleuritis bald zurück, der übrige Befund bleibt zunächst unverändert bestehen. Nach drei Monaten zeigt das Röntgenbild, dass die Tumormassen in Becken und Oberschenkeln grösser geworden sind. Allmählich bildet sich eine Kyphoskoliose aus, es treten Hautmetastasen in der Operationsnarbe, an der linken Wange, auf dem rechten Scheitelbein auf. Adynamie und Kachexie nehmen immer mehr zu, aber erst im Dezember 1913 erfolgt der Exitus letalis.

Wiederholte Röntgenaufnahmen ergeben: „Schwere Erkrankung des ganzen Skelettsystems durch ausgedehnte Karzinommetastasen."

Das bis zum Exitus von Herrn Dr. Hirschfeld beobachtete Verhalten des Blutes ergab keine wesentliche Abweichung von der Norm.

Sektionsbefund: Ausgedehnte metastatische Karzinose, besonders des Knochenmarks und der Knochen nach Mammakarzinom. Verkrümmungen des Beckens und der Wirbelsäule. An wenigen Stellen der Röhrenknochen myeloides Mark. Karzinommetastasen der Haut, der Pleura, des Peritoneums, der Lymphdrüsen, der Leber, der Ovarien.

Aus der Beobachtung dieser beiden Fälle geht hervor, dass bei malignen Tumoren mit zahlreichen Knochenmarksmetastasen die beschriebene charakteristische Blutveränderung auch ausbleiben kann. Leider liegen genauere mikroskopische Befunde nicht vor; es muss also die Frage offen gelassen werden, ob die Regeneration des Blutes auf das zum geringen Teil von Metastasen freigebliebene Knochenmark allein zurückzuführen war, oder ob sich andere Organe, myeloid umgewandelt, an der Blutregeneration beteiligt haben. Es liegt die Annahme nahe, dass es sich um Tumoren gehandelt hat, deren Stoffwechselprodukte nur geringen Untergang von Erythrozyten bewirkt haben. (Für die „Benignität" des Karzinoms in diesem Falle spricht auch der langsame Verlauf.) Infolgedessen ist ein grösserer Reiz des Knochenmarks zu überstürzter Blutneubildung und zu Ausstossung von Myelozyten ausgeblieben.

Genaue Beobachtung des Blutbefundes in Fällen von röntgenologisch festgestellten Knochenmarksmetastasen maligner Tumoren wäre sehr erwünscht zur Klärung der zur Zeit noch nicht zu beantwortenden Frage, weshalb in der Mehrzahl der Fälle, auch bei geringer Ausdehnung der Metastasen, ein charakteristischer Blutbefund vorliegt, während er andererseits bei weitgehendster Metastasierung des ganzen Skelettsystems fehlen kann.

Zusammenfassung.

Das Auftreten von Myelozyten in Mengen von mehreren Prozenten im Blute kachektischer Individuen, besonders solcher mit einem nachweisbaren malignen Tumor, neben dem Symptomenbild schwerer sekundärer Anämie mit meist auffällig grossen Mengen von Normoblasten, bisweilen auch Megaloblasten, mit oder ohne gleichzeitige Leukozytose spricht auch beim Fehlen sonstiger Symptome mit grosser Wahrscheinlichkeit für das

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:30 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Vorhandensein von Knochenmarksmetastasen eines malignen Tumors. Ueber die Ausdehnung derselben lassen sich aus dem Blutbefund keine Schlüsse ziehen. In zweifelhaften Fällen ist nur der positive Blutbefund diagnostisch verwertbar. Auch in Fällen von ausgedehnter Knochenmarksmetastasierung kann das Blutbild völlig normal bleiben.

Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Klemperer sowie Herrn Dr. H. Hirschfeld spreche ich meinen aufrichtigsten Dank aus für die Anregung zu dieser Arbeit und auch für die freundliche Unterstützung bei der Ausführung derselben.

Literatur.

1) Braun, Ueber osteoplastisches Karzinom der Prostata. Wiener med. Wochenschrift. 1896. S. 481. — 2) Dieballa und Entz, Leukämieähnliches Blutbild im Anschluss an eine bösartige Geschwulst. Fol. haematol. Arch. 1913. Bd. 15. S. 59. — 3) Ehrlich und Grawitz, Beobachtungen über einen Fall von perniziöser progressiver Anämie mit Sarkombildung. Charité-Ann. Bd. 5. S. 198. — 4) Epstein, Blutbefunde bei metastatischer Karzinose des Knochenmarks. Zeitschr. f. klin. Med. 1896. Bd. 30. S. 121. — 5) Frese, Ueber schwere Anämie bei metastatischer Knochenkarzinose. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1900. Bd. 68. S. 387. — 6) Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. 1902. S. 625. — 7) Harrington und Teacher, Glasgow med. journ. April 1910. — 8) Harrington und Kennedy, Bone-marrow metastases and anaemia. The Lancet. 8. Febr. 1913. — 9) H. Hirschfeld, Ueber Blutbefunde bei Knochenmarkstumoren. Fortschr. d. Med. 1901. Bd. 19. Nr. 29. — 10) Israel und Leyden, Berliner klin. Wochenschr. 1890. S. 231. — 11) Kast, Hyper- und metaplastische Hämatopoëse bei universeller Karzinose. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903. Bd. 76. S. 48. — 12) Kurpjuweit, Zur Diagnose von Knochenmarksmetastasen bei malignen Tumoren aus dem Blutbefund. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903. Bd. 77. S. 553. — 13) Reinbach, Ueber das Verhalten der Leukozyten bei malignen Tumoren. Arch. f. klin. Chir. 1893. Bd. 46. S. 486. — 14) Roman, Ein Beitrag zu den metastatischen Tumoren des Skelettsystems. Zieglers Beitr. 1912. Bd. 53. S. 69. — 15) Rotky, Ueber einen Fall von Knochenkarzinose, der unter den Erscheinungen der perniziösen Anämie verlief. Prager med. Wochenschr. 1906. Nr. 3. — 16) Schleip, Zur Diagnose von Knochenmarkstumoren aus dem Blutbefund. Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 59. S. 261. — 17) Sternberg, Vegetationsstörungen und Systemerkrankungen der Knochen. Nothnagel. VII. 2.

Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

XVIII.

Aus der I. med. Universitätsklinik der Königlichen Charité zu Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. W. His).

Herzbefunde bei Kriegsteilnehmern.

Von

Carl Maase und **Hermann Zondek,**
Assistenten der Klinik.

(Mit 14 Abbildungen im Text.)

Unter den in der I. medizinischen Klinik der Charité aufgenommenen Verwundeten hatten wir Gelegenheit, die Herzen von 40 Soldaten gleich nach ihrer Ankunft röntgenologisch[1]) aufzunehmen. In ihrer Anamnese war, wie unten ersichtlich, nichts vorhanden, was von sich aus eine Veränderung der Herzen hätte bewirken können. In allen Fällen wurden Fernaufnahmen gemacht. Die Fernaufnahme schien uns deswegen gegenüber der orthodiagraphischen die geeignetere zu sein, weil es uns bei unseren Aufnahmen neben der absoluten Grössenbestimmung der Herzen auch auf eine möglichst objektive Darstellung der Herzformen und der Proportionen der einzelnen Teile ankam. Einige Zeit nach der ersten Aufnahme (1—4 Monate) wurden sie wiederholt, und zwar in der gleichen Stellung der Patienten und unter den gleichen Bedingungen wie das erste Mal (gleiche Distanz und stets gleiche genaue Zentrierung auf den sechsten Dornfortsatz). Gleichzeitig wurden bei den Leuten, soweit ihre Herzen Besonderheiten darboten, elektrokardiographische Kurven[2]) zu verschiedenen Zeiten aufgenommen. Es handelte sich durchweg um Soldaten, die kurz nach Beendigung von sehr grossen strapaziösen Märschen bei uns aufgenommen waren. Sie kamen teils vom östlichen Kriegsschauplatz (Nordost-Armee), teils vom westlichen (Belgien, Nordfrankreich). Ihre Marschleistungen beliefen sich im Durchschnitt auf etwa 30—40 km täglich, bisweilen 4 Wochen lang und darüber hinaus. Es war zu erwarten, dass die enormen Ansprüche, die bei diesen aussergewöhnlichen Anstrengungen gestellt wurden, auf die Herzen der Betreffenden nicht ohne Einfluss bleiben könnten. Um Weitschweifigkeiten zu vermeiden, mögen aus unserem Untersuchungsmaterial nur einzelne Fälle ausführlicher besprochen werden. Die anderen bieten kaum bemerkenswerte Abweichungen von dem Typ dar, der sich aus den zu besprechenden ergibt.

1) Abgesehen davon wurde eine sehr grosse Anzahl von Soldaten nur durchleuchtet.

2) Fast sämtliche Kardiogramme sind nur in Ableitung I und natürlich mit stets gleicher Fadenspannung (1,8—2 cm) aufgenommen. Fadenwiderstand 4500 Ohm.

Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Fall I. Reservist (Infanterist) Paul E., 22 Jahre alt, Kaufmann, wird am 7. 10. aufgenommen. Grösse 168 cm, Körpergewicht 71½ kg. Erkrankung: Furunkulose.

Aus der Anamnese erfahren wir: Patient hat keinen Sport getrieben, hatte nie Gelenkrheumatismus, nie Lues; angeblich kein Alkoholabusus. Patient fuhr vom 8.—12. 8. mit der Bahn nach A. Vom 13. 8. bis 3. 9. fast täglich Marschleistungen von durchschnittlich 50 km. Anfang September einige Tage nur kleinere Märsche, dann bis Mitte September eine Woche hindurch sehr grosse (60—70 km täglich). Nach zwei Ruhetagen kam Patient bei einem Nachtgefecht von seiner Truppe ab. Da er bei der Bagage eines Husaren-Regiments aufgenommen wurde, brauchte er nicht mehr zu marschieren. Am 3. 10. Einlieferung in das Lazarett. Gesamtleistung: In etwa 31 Tagen etwa 1500 km.

Herz: Auskultatorisch o. B.

Röntgenaufnahmen. Aufnahme I am 7. 10. 1914 (vgl. Abb. 1):

Basale Breite des Herzens = 15,5 cm
Länge „ „ = 15,2 „

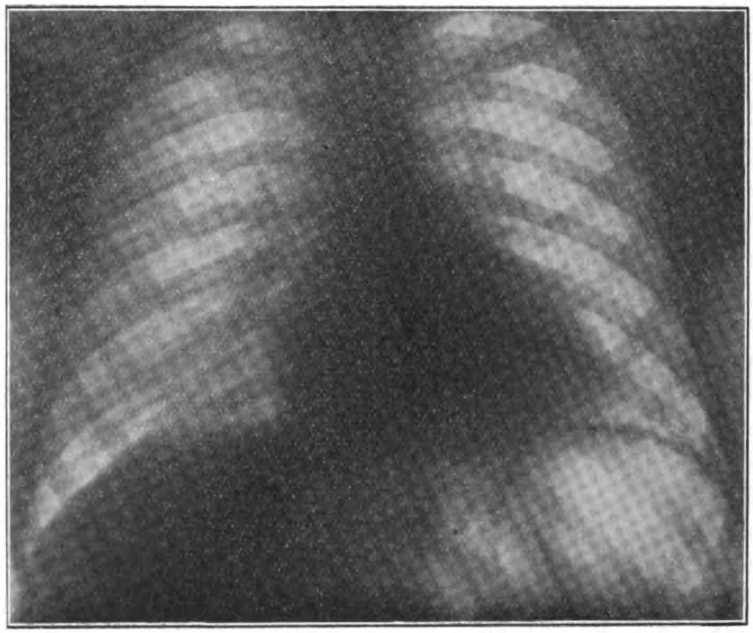


Abb. 1.

Das Herzbild erscheint ziemlich stark, sowohl nach rechts wie nach links, verbreitert. Insbesondere ist der Ausgleich des Pulmonal- und Herzohrbogens bis fast zur Graden auffallend.

Aufmahme II am 26. 10. 1914:

Basale Breite des Herzens = 15 cm
Länge „ „ = 15 „

Die Herzkonfiguration entspricht im ganzen der der ersten Aufnahme. Nur ist das Herz in seiner basalen Breite um ½ cm schmaler geworden. Es ist dies einer der wenigen Fälle, wo wir eine messbare Volumenabnahme bei der zweiten Aufnahme konstatieren konnten. Puls: 76 in der Minute, regelmässig, gleichmässig, mittelvoll. Blutdruck: 90—110 mm Hg (Riva-Rocci).

Elektrokardiogramm (vgl. Abb. 2). Aufnahme I. Das am 7. 10. in Ableitung I aufgenommene Elektrokardiogramm zeigt folgende Eigentümlichkeiten:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die P-Zacke ist an vielen Stellen entweder garnicht vorhanden oder sehr wenig ausgesprochen. An einigen Stellen ist man im Zweifel, ob die zwischen T- und R-Zacke befindliche flache Welle der P-Zacke entspricht oder — was das Wahrscheinlichere ist — eine U-Zacke darstellt. Die Strecke α beträgt ungefähr 0,1 Sek. Ausdehnung. Die Entfernungen zwischen P- und T-Zacke schwanken zwischen 0,3 und 0,4 Sekunden. Die R-Zacke zeigt keine Besonderheiten. Die S-Zacke ist verhältnismässig tief. Die T-Zacke zeigt nichts Abnormes. Die Strecke γ ist auffallend kurz, sie beträgt im Durchschnitt 0,2 Sekunden Ausdehnung.

Ordinatenhöhe der P-Zacke = 0,5 mm
„ „ R- „ = 13 „
„ „ S- „ = 10 „
„ „ T- „ = 3 „

Aufnahme II. Am 19. 10. wurde wiederum in Ableitung I ein Elektrokardiogramm des Patienten aufgenommen. Irrtümlicherweise wurden die Elektroden bei der Aufnahme verwechselt, so dass das Elektrokardiogramm eine negative Richtung hat. Trotzdem ist das Wesentliche deutlich aus ihm zu ersehen. Die P-Zacke ist hier überall deutlich ausgesprochen, die Strecke γ ist wesentlich länger geworden, sie beträgt

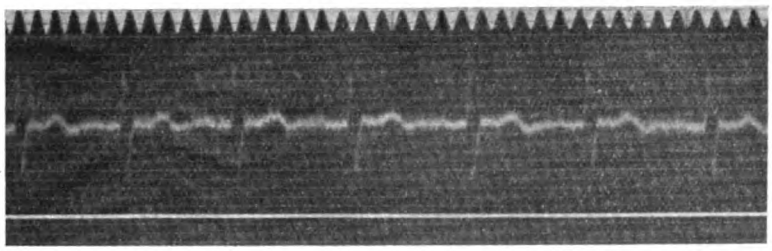


Abb. 2.

0,4—0,45 Sekunden Ausdehnung. Im übrigen entspricht das Kardiogramm der ersten Aufnahme, insbesondere hat sich die tiefe S-Zacke kaum verändert.

Ordinatenhöhe der P-Zacke = 1,2 mm
„ „ R- „ = 14 „
„ „ S- „ = 13 „
„ „ T- „ = 3 „

Funktionsprüfung des Herzens: In Ruhe 90 Pulsschläge in der Minute. Nach zehnmaligem raschem Auf- und Absteigen einer Treppe von 20 Stufen ist der Puls auf 110 gestiegen. Eine Minute später ist er bereits auf die Ruhefrequenz zurückgekehrt.

Fall II. Landwehr-Infanterist Arnold H., 28 Jahre alt, Schlosser, wird am 10. 10. 1914 aufgenommen. Verwundung: Gewehrschuss am linken Unterarm.

Anamnese: Patient hat ausser Masern, Scharlach, Diphtherie keine Krankheiten durchgemacht. Lues, Gelenkrheumatismus hat er nicht gehabt. Er hat auch nur mässig Alkohol genommen und keinen Sport betrieben. Gewicht 76 kg, Grösse 175 cm. Am 13. 8. Bahnfahrt von T. nach J . . . . Vom 14.—19. 8. Märsche von 15—20 km täglich. Am 20. 8. Gefecht und Marsch von etwa 48 km. Vom 21. 8. bis 2. 9. täglich 20—40 km marschiert. 2. 9. Gefecht. Danach erkrankte Patient und lag 3 Tage an Magen- und Darmkatarrh darnieder. Von dort aus marschierte Patient 30 km, bis er zu seiner Kompagnie kam. Vom 8. 9. bis 18. 9. grosse Märsche von 30—50 km täglich nach Russland hinein. Dort 3 Ruhetage. Einige Tage darauf wieder Märsche von 25—30 km. Vom 27. 9. bis 1. 10. durchschnittlich 50 km täglich zurückgelegt. Vom 1. 10. bis 6. 10. im Schützengraben. Am 7. 10. wurde Patient verwundet. Gesamtmarschleistung in etwa 40 Tagen 1300 km.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Herz: Auskultatorisch o. B. — Puls: Etwa 80 in der Minute; regelmässig, von mittlerer Spannung. — Blutdruck: 85—107 (Riva-Rocci).

Röntgenaufnahmen. Aufnahme I am 12. 10. 1914:

Basale Breite des Herzens = 13,5 mm
Länge „ „ = 15 „

Besonders vergrössert erscheint hier das rechte Herz bzw. der rechte Vorhof. Der linke Herzrand stellt eine annähernd gerade Linie dar.

Aufnahme II am 26. 10. 1914 entspricht sowohl, was die Masse als auch die Herzkonfiguration betrifft, fast genau der ersten.

Elektrokardiogramm: Das am 12. 10. aufgenommene Elektrokardiogramm zeigt mit Ausnahme einer relativ hohen P- und einer mässig tiefen S-Zacke keine besonderen Eigentümlichkeiten. Das Profil des am 19. 10. aufgenommenen Elektrokardiogrammms weicht von dem des ersten nicht wesentlich ab. Die Entfernungen zwischen P- und T-Zacke schwanken bei beiden Aufnahmen zwischen 0,35 und 0,4 Sekunden Ausdehnung. Die γ-Strecke entspricht 0,4 bis 0,45 Sekunden. Die α-Strecke beträgt durchschnittlich 0,15 Sekunden.

Bei Aufnahme I beträgt die

Ordinatenhöhe der P-Zacke = 2 mm
„ „ R- „ = 13 „
„ „ S- „ = 4 „
„ „ T- „ = 3,5 „

Bei Aufnahme II beträgt die

Ordinatenhöhe der P-Zacke = 2 mm
„ „ R- „ = 11 „
„ „ S- „ = 5 „
„ „ T- „ = 4 „

Funktionsprüfung des Herzens: In Ruhe 100 Pulsschläge in der Minute. Nach zehnmaligem Hinauf- und Herunterlaufen einer Treppe von 20 Stufen ist der Puls auf 125 gestiegen. Eine Minute später ist er bereits zur Norm, d. h. auf 100, abgefallen.

Fall III. Füsilier Adolf F., Bauschlosser, wird am 21. 10. 1914 aufgenommen, 21 Jahre alt. Verwundung: Schuss durch den linken Unterarm. Grösse 182 cm, Gewicht 77 kg.

Aus der Anamnese erfahren wir: Patient war stets gesund. Gelenkrheumatismus und Lues hat er angeblich nicht gehabt. Er fährt mässig Rad, treibt sonst keinen Sport, trinkt wenig Alkohol. Vom 9.—11. 8. Bahnfahrt nach L . . . . Vom 12.—19. 8. tägliche Märsche von 30—40 km. Vom 20.—24. 8. im Gefecht gelegen. 24. 8. Erstürmung von N. mitgemacht. 25. und 26. 8. Ruhetage. Vom 27.—31. 8. marschierte das Regiment durch ganz Belgien; durchschnittliche Tagesleistung etwa 30—40 km. Vom 1.—4. 9. Bahnfahrt. Vom 4.—17. 9. tägliche Märsche von durchschnittlich 34 km, wie dem Regiment amtlich mitgeteilt wurde. Vom 17.—20. 9. Bahnfahrt. Bis zum 7. 10. tägliche Märsche von etwa 20—30 km. Am 9., 10. und 11. 10. Gefechte. Am 11. 10. grosser anstrengender Eilmarsch. Am 12. 10. wurde Patient verwundet. Gesamtmarschleistung in etwa 40 Tagen etwa 1300 km.

Herz: Auskultatorisch o. B. Puls: 76 in der Minute; gleichmässig, regelmässig, mittelvoll. Blutdruck: 108—120 (Riva-Rocci).

Röntgenaufnahmen. Aufnahme I am 22. 10. 1914:

Basale Breite des Herzens = 13,8 cm
Länge „ „ = 15,2 „

Gleichmässig vergrössertes Herz mit ziemlich gradlinigem linken Herzrand.

Aufnahme II am 12. 11. entspricht genau der ersten.

Elektrokardiogramm: Das am 21. 10. 1914 aufgenommene Elektrokardiogramm zeigt mit Ausnahme einer tiefen S-Zacke keine Besonderheiten. Die Entfernungen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

zwischen der häufig negativen P- und T-Zacke schwanken zwischen 0,4 und 0,45 Sek., die γ-Strecke schwankt zwischen 0,35 und 0,4 Sekunden Ausdehnung. Es beträgt die

Ordinatenhöhe der P-Zacke = 2 mm
„ „ R- „ = 13 „
„ „ S- „ = 7 „
„ „ T- „ = 3 „

Funktionsprüfung des Herzens: Vor Beginn der Arbeitsleistung 90 Pulsschläge. Nach zehnmaligem Hinauf- und Herablaufen einer Treppe von 20 Stufen 120 Pulsschläge. Nach einer Minute ist der Puls wieder zur Norm zurückgekehrt (d. h. 90). Nach zwei Minuten 85 Pulsschläge, ebenso nach drei Minuten.

Fall IV. Musketier Franz W., 21 Jahre alt, Arbeiter, wird am 12. 10. 1914 aufgenommen. Verwundung: Streifschuss am rechten Oberschenkel. Grösse 167 cm, Gewicht 68 kg.

Aus der Anamnese erfahren wir: Patient war bis zu Kriegsbeginn stets gesund. Gelenkrheumatismus und Lues hat er nicht durchgemacht. Patient ist Biertrinker mässigen Grades. Vom 8.—10. 8. Bahnfahrt. Vom 11.—23. 8. fast tägliche Märsche von 30—50 km, einmal 90 km in 24 Stunden. Vom 24. 8. bis 7. 10. nur kleinere Märsche, aber fast täglich Gefechte, Ausheben von Schützengräben, dann Sturmangriffe. Am 7. 10. wurde Patient verwundet. Gesamtmarschleistung in etwa 40 Tagen etwa 1000 km.

Herz: Auskultatorisch o. B. Puls: 70 in der Minute, regelmässig, gleichmässig, mittelvoll. Blutdruck: 120 max. (Riva-Rocci).

Röntgenaufnahmen (vgl. Abb. 3). Aufnahme I am 13. 10. 1914:

Basale Breite des Herzens = 14,3 cm
Länge „ „ = 15,3 „

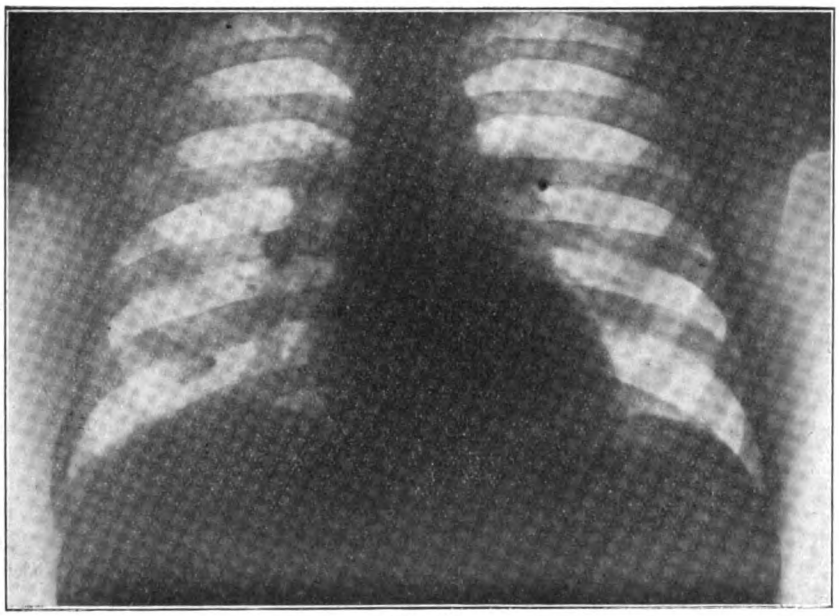


Abb. 3.

Es handelt sich um ein allgemein vergrössertes Herz mit flachem, d. h. ziemlich gradlinigem linken Herzrand.

Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Aufnahme II am 24. 10. 1914:

Basale Breite des Herzens = 14,6 cm
Länge „ „ = 15,3 „

Die Herzkonfiguration ist im allgemeinen dieselbe wie das erste Mal; bemerkenswert scheint aber, dass der Gesamtverlauf des linken Herzrandes konkaver geworden ist.

Elektrokardiogramm (vgl. Abb. 4): Das am 17. 10. 1914 aufgenommene Elektrokardiogramm zeigt eine relativ grosse S-, R- und T-Zacke. Die Entfernungen zwischen der häufig geteilten P- und T-Zacke schwanken zwischen 0,35 und 0,4 Sek.

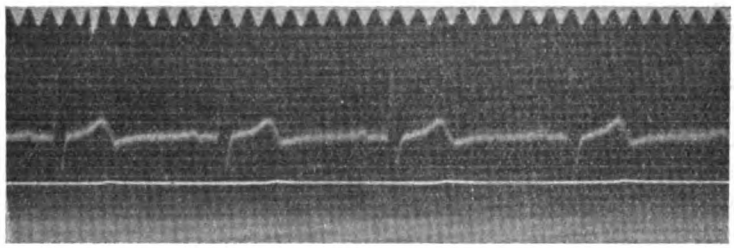


Abb. 4.

Die Strecke γ beträgt zwischen 0,35 und 0,5 Sek. Ausdehnung. Das am 26. 10. aufgenommene zweite Elektrokardiogramm zeigt keine besonderen Abweichungen von der ersten.

Bei Aufnahme I beträgt die

Ordinatenhöhe der P-Zacke = 1 mm
„ „ R- „ = 16 „
„ „ S- „ = 5 „
„ „ T- „ = 3,5 „

Bei Aufnahme II beträgt die

Ordinatenhöhe der P-Zacke = 1 mm
„ „ R- „ = 18 „
„ „ S- „ = 6 „
„ „ T- „ = 4 „

Funktionsprüfung des Herzens: In Ruhe 90 Pulsschläge. Unmittelbar nach zehnmaligem Hinauf- und Hinunterlaufen einer Treppe von 20 Stufen 128, eine Minute später 110, zwei Minuten später 100, drei Minuten später 96 und 4 Minuten später 90 Pulsschläge.

Fall V. Reservist (Infanterist) M., Hausdiener, 26 Jahre alt, wird am 9.10.1914 aufgenommen. Erkrankung: Fussgeschwulst. Grösse 165 cm, Gewicht 66 kg.

Anamnese: Patient war stes gesund. In der Jugend hatte er nur Masern. Lues und Gelenkrheumatismus hatte er nicht, dagegen häufig „Muskelreissen“ und allgemein rheumatische Beschwerden. Er war vom 3. 8. bis 4. 9. in einem Ersatzbataillon und machte täglich Uebungsmärsche von 15—20 km. Vom 4.—5. 9. Bahnfahrt, am selben Tage noch Gefecht. Am 6. 9. Marsch von 30 km und Gefecht. Vom 7.—18. 9. täglich 30—50 km zurückgelegt. Nach dem Gefecht am 18. 9. drei Ruhetage. Vom 21. 9. bis 1. 10. täglich 20—30 km marschiert. Am 2. 10. Gefecht. Am 3. 10. Marsch von 29 km mit Gefangenentransport bis zur Grenze, dann Bahnfahrt. Am 6. 10. erkrankte Patient. Gesamtmarschleistung in etwa 55 Tagen etwa 1430 km.

Herz: Auskultatorisch. Dumpfe Töne über allen Ostien, keine Geräusche.

Röntgenaufnahme. Am 11. 10:

Basale Breite des Herzens = 13,8 cm
Länge „ „ = 15,5 „

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Der linke Ventrikel erscheint leicht vergrössert. Auffällig ist wiederum der vollkommen gradlinige linke Herzrand, d. h. die Ausgleichung des Pulmonal- und linken Herzohrbogens.

Puls: 78 in der Minute, gleichmässig, regelmässig, mittelvoll. — Blutdruck: 120 mm Hg. — Innere Organe o. B.

Elektrokardiogramm (vgl. Abb. 5): Das am 9. 10. 1914 in Ableitung I aufgenommene Elektrokardiogramm zeigt eine hohe R- und eine tiefe S-Zacke. Die Entfernungen zwischen P- und T-Zacke schwanken zwischen 0,35 und 0,45 Sekunden

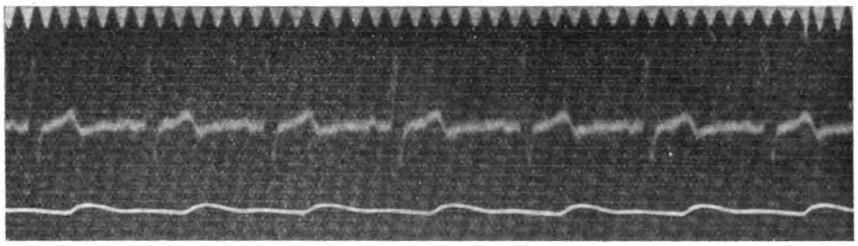


Abb. 5.

Ausdehnung. Die γ-Strecke schwankt zwischen 0,3 und 0,4 Sekunden. Das eine Woche später aufgenommene Elektrokardiogramm gleicht im ganzen dem ersten. Es beträgt bei beiden Aufnahmen:

Ordinatenhöhe der P-Zacke = 1,6 mm
„ „ R- „ = 17 „
„ „ S- „ = 6 „
„ „ T- „ = 3,8 „

Funktionsprüfung des Herzens: Vor Beginn der Arbeitsleistung 105 Pulsschläge. Nach zehnmaligem Hinauf- und Herunterlaufen einer Treppe von 20 Stufen Pulsfrequenz 130. Eine Minute später 115, zwei Minuten später 105 Pulsschläge.

Fall VI. Zugfahrer Ernst E., wird am 11. 10. 1914 aufgenommen. Verwundung: 2 Fleischschüsse im rechten Oberschenkel. Grösse 173 cm, Gewicht 71 kg.

Anamnese: Patient war bis zu Beginn des Feldzuges nie krank, ist mässiger Raucher und Radfahrer, kein Potator. Lues und Gelenkrheumatismus hat er nicht gehabt. Er rückte am 10. 8. aus. Am 11. 8. Marsch von 16 km. Vom 12.—23. 8. täglich Uebungsmärsche von 20—30 km. Vom 24.—26. 8. Bahnfahrt. 28. 8. 30 km, 27., 28. und 29. 8. je 25—30 km marschiert. 30. 8. Marsch von 40 km und Gefecht. 1. 9. Marsch von 10 km, bis zum 3. 9. im Schützengraben gelegen. 4. 9. Marsch von 50 km und Gefecht. 5. und 6. 9. Ruhetage. 7.—11. 9. 20—30 km täglich zurückgelegt. 12.—15. 9. Tagesmärsche von 45—50 km. Vom 16.—21. 9. fuhr Patient auf dem Patronenwagen. Vom 22. 9. bis 3. 10. kleine Tagesmärsche (etwa 20 km) und Gefechte. 3. 10. wurde Patient verwundet. Gesamtmarschleistung in etwa 47 Tagen etwa 980 km.

Herz: Auskultatorisch. Ueber allen Ostien sind zeitweise leise systolische Geräusche zu hören.

Röntgenaufnahme (vgl. Abb. 6). Aufnahme I am 12. 10:

Basale Breite des Herzens = 13,8 cm
Länge „ „ = 15,8 „

Allgemein vergrössertes Herz, linker Herzrand stellt annähernd eine grade Linie dar.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Aufnahme II am 26. 10:

Basale Breite des Herzens = 13,8 cm
Länge „ „ = 16 „

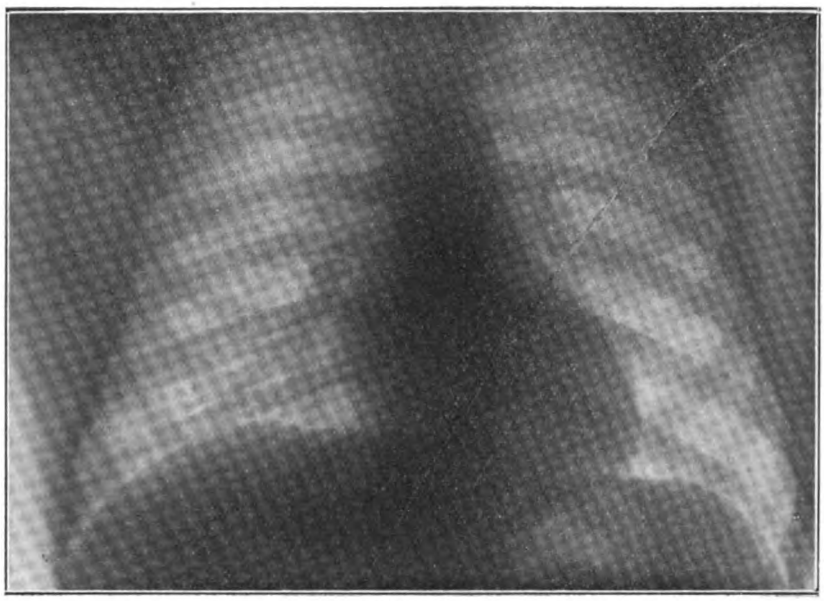


Abb. 6.

Der linke Herzrand ist hier deutlich konkav! Es ist dies einer der Fälle, bei denen sich zurzeit der II. Aufnahme bereits eine Volumenabnahme bemerkbar zu machen scheint, die dem linken Herzohr- und Pulmonalbogen entspricht. — Puls: 64 in der Minute, sonst regelmässig, gleichmässig, mittelvoll. — Blutdruck: 120 max. (Riva-Rocci). Innere Organe o. B.

Elektrokardiogramm. Aufnahme I (vgl. Abb. 7): Das am 12. 10 aufgenommene Elektrokardiogramm, auf der sich gleichzeitig die Radialpulskurve des Patienten befindet, die ihrerseits nichts Besonderes darbietet, zeigt folgende Eigentümlichkeiten: Auffallend ist die absolute Höhe aller Zacken. Die P-Zacke ist deutlich ausgesprochen,

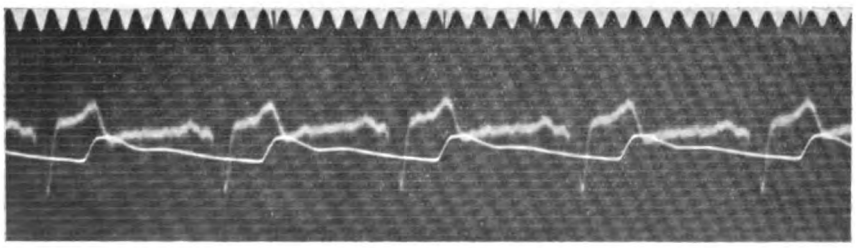


Abb. 7.

an einzelnen Stellen verdoppelt. Die Strecke α ist an den Stellen, an denen sich doppelte P-Zacken befinden, nicht sichtbar, sondern die zweite Erhebung fällt sofort zu der wenig deutlichen Q-Zacke ab. Anderenfalls beträgt sie 0,5—0,1 Sekunde Ausdehnung. Die Entfernungen zwischen P- und T-Zacke schwanken zwischen 0,35 und 0,45 Sekunden. Ganz auffallend hoch ist die R-Zacke. Ihr entspricht eine tiefe

Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

S-Zacke. Abnorm hoch ist ebenfalls die T-Zacke. Die γ-Strecke, die eine sanft ansteigende Richtung hat, schwankt zwischen 0,35 und 0,5 Sekunden. Die Maasse betragen für die

Ordinatenhöhe der P-Zacke = 2,8 mm
„ „ R- „ = 27 „
„ „ S- „ = 14 „
„ „ T- „ = 5 „

Aufnahme II (vgl. Abb. 8): Das am 19. 10. unter denselben Bedingungen aufgenommene Elektrokardiogramm zeigt entschieden, dass die eben geschilderten Abnormitäten die Tendenz zeigen, zur Norm zurückzukehren. Die P-Zacke ist als einfache flache Erhebung zu erkennen. Die Strecke α scheint, soweit man sie sich deutlich differenziert, ungefähr 0,1 Sekunde Ausdehnung zu betragen, die Entfernung zwischen P- und T-Zacke schwankt zwischen 0,4 und 0,45 Sekunden. Während die S-Zacke immer noch relativ tief ist, sind sowohl die R- wie die T-Zacke merklich

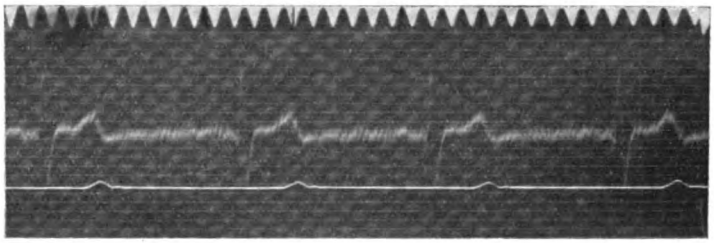


Abb. 8.

niedriger geworden. Die γ-Strecke schwankt zwischen 0,45 und 0,55 Sekunden. Die linearen Maasse bei genau gleicher Fadenspannung sind für die

Ordinatenhöhe der P-Zacke = 2 mm
„ „ R- „ = 15 „
„ „ S- „ = 14 „
„ „ T- „ = 4 „

Funktionsprobe des Herzens: In Ruhe 65 Pulsschläge in der Minute. Nach 10maligem Hinauf- und Herunterlaufen einer Treppe von 20 Stufen 112 Pulsschläge, 1 Minute später 82 Pulsschläge, 2 Minuten später 78 Pulsschläge, 3 Minuten später 75 Pulsschläge und 4 Minuten später 70 Pulsschläge. Am 15. 10. unter gleichen Bedingungen: Vorher 68 Pulsschläge, unmittelbar nach der Arbeitsleistung 84 Pulsschläge, 1 Minute später 68 Pulsschläge.

Fall VII. Grenadier Friedrich H., 22 Jahre alt, wird am 11. 10. 1914 aufgenommen. Verwundung: Schuss durch das linke Schultergelenk. Grösse 170 cm, Gewicht 70 kg.

Die Anamnese ergibt: Patient hat in der Jugend Masern und Diphtherie gehabt. Er ist kein Alkoholiker, treibt keinen Sport. Gelenkrheumatismus und Lues hat er nicht gehabt. Vom 9.—11. 8. Bahnfahrt. Vom 11.—19. 8. Märsche von 30 bis 50 km, ein Marsch von 78 km, täglich. Bis zum 30. 8. wieder grosse, anstrengende Märsche (etwa 60 km täglich). Am 30. 8. wurde Patient verwundet. Gesamtmarschleistung in 20 Tagen etwa 650 km.

Herz: Auskultatorisch: zeitweise systolisches Geräusch über der Pulmonalis, sonst o. B. — Puls: 60 in der Minute, gleichmässig, regelmässig, mittelvoll. — Blutdruck: 125.

Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Röntgenaufnahme (vgl. Abb. 9):

Basale Breite des Herzens = 15 cm
Länge „ „ = 18,3 „

Es handelt sich um ein allseitig vergrössertes langgestrecktes Herz mit grossem rechten Vorhof und gradlinigem linken Herzrand.

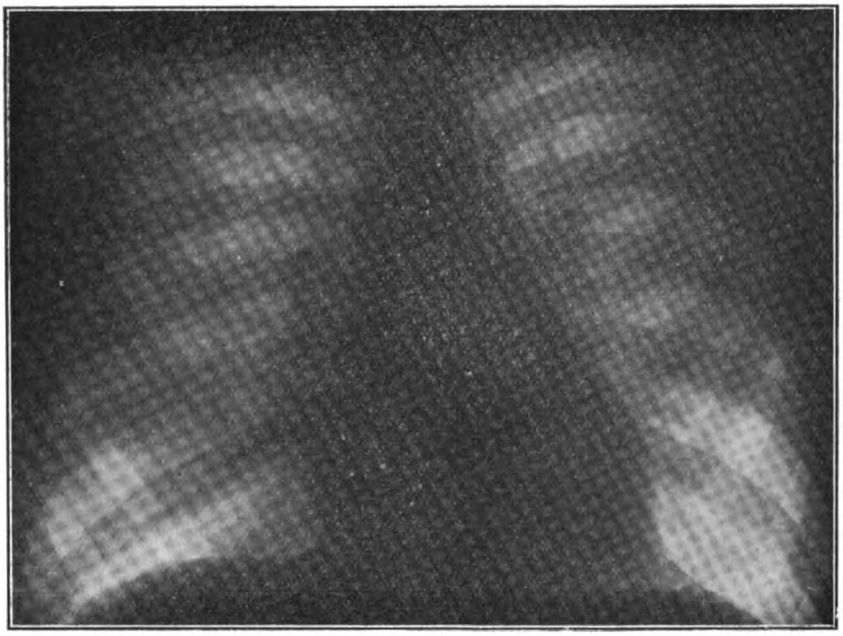


Abb. 9.

Elektrokardiogramm: Das am 13. 10 aufgenommene Elektrokardiogramm zeigt stellenweise eine geteilte, bzw. verdoppelte P-Zacke. Die S-Zacke ist nicht immer gleichmässig tief. Die T-Zacke ist relativ flach. Die Strecke α entspricht durchschnittlich 0,15 Sekunden. Die Entfernung zwischen P- und T-Zacke schwankt zwischen 0,35 und 0,4 Sekunden, die γ-Strecke zwischen 0,3 und 0,35 Sekunden.

Ordinatenhöhe der P-Zacke = 1,5 mm
„ „ R- „ = 12 „
„ „ S- „ = 2 „
„ „ T- „ = 2,5 „

Funktionsprobe des Herzens: Vor Beginn der Arbeitsleistung 75, nach 10maligem Hinauf- und Herunterlaufen einer Treppe von 20 Stufen 110 Pulsschläge. 1 Minute später 95, 2 Minuten später 84 und 3 Minuten später 70 Pulsschläge.

Fall VIII. Reservist-(Infanterist) Richard S., Landwirt, 25 Jahre alt, wird am 1. 10. 1914 aufgenommen. Verwundung: Gewehrschuss durch den linken Unterschenkel. Grösse 180 cm, Gewicht 76 kg.

Aus der Anamnese erfahren wir: Ausser Scharlach und Masern hat Patient keine Krankheiten durchgemacht. Gelenkrheumatismus und Lues hat er nie gehabt. Er ist Radfahrer mässigen Grades. Patient rückte am 10. 8. aus. Vom 14.—24. 8. tägliche Märsche von durchschnittlich 30 km. Vom 27. 8. bis 5. 9. 30—60 km täglich marschiert. Vom 5.—10. 9. Ruhetage. Vom 10.—12. 9. Marschleistungen von 70 km täglich, dann bis zum 16. 9. 25—30 km täglich zurückgelegt, von da ab nur kleinere Tagesleistungen. Bei der Aufnahme macht Patient einen ziemlich stark ermüdeten Eindruck, seine Gesichtsfarbe hat ein grau-fahles Kolorit.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Herz: Auskultatorisch: I. Mitralton unrein, systolisches Geräusch über der Pulmonalis, Spitzenstoss ein Querfingerbreit ausserhalb der linken Mamillarlinie. — Puls: 74 in der Minute, gleichmässig, regelmässig, gespannt. — Blutdruck: 135 max. (Riva-Rocci).

Röntgenaufnahme (vgl. Abb. 10): 2. 10. 1914. Man sieht eine ziemlich stark ausgeprägte Verbreiterung des Herzschattens nach rechts wie nach links.

Basale Breite des Herzens = 16,5 cm
Länge „ „ = 16,2 „

Die am 22. 10. angefertigte zweite Aufnahme entspricht genau der ersten.

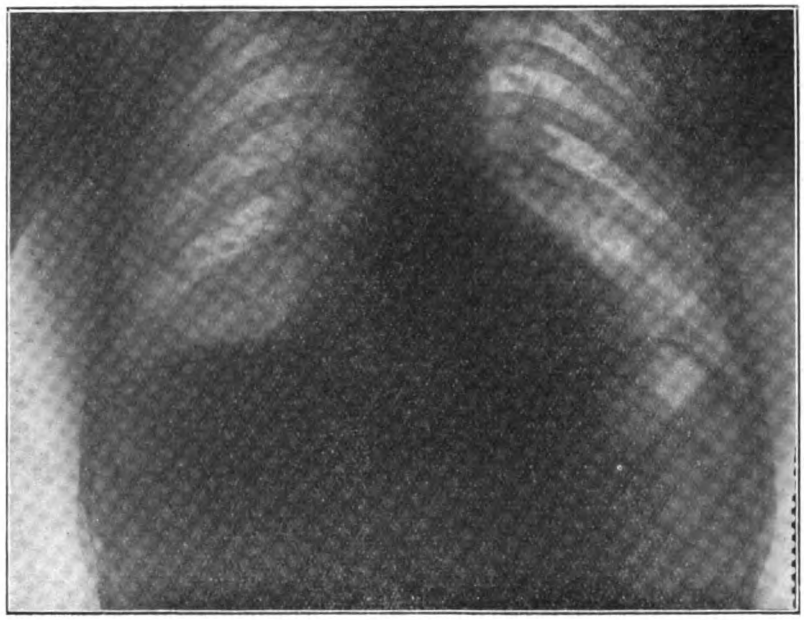


Abb. 10.

Elektrokardiogramm (vgl. Abb. 11). Aufnahme I: Das am 2. 10. aufgenommene Elektrokardiogramm zeigt eine deutliche, stellenweise geteilte P-Zacke; die α-Strecke beträgt durchschnittlich 0,1 Sekunden; die Entfernung zwischen der P- und

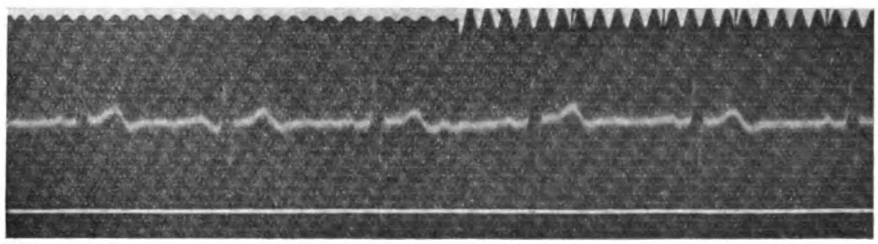


Abb. 11.

T-Zacke entspricht 0,4 bis 0,5 Sekunden. Es findet sich ferner eine auffallend tiefe S- und eine relativ hohe T-Zacke. Die γ-Strecke schwankt zwischen 0,4 und 0,55 Sekunden.

Ordinatenhöhe der P-Zacke = 2 mm
„ „ R- „ = 11 „
„ „ S- „ = 10 „
„ „ T- „ = 4,5 „

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Aufnahme II: Das am 23. 10. aufgenommene II. Elektrokardiogramm entspricht im ganzen dem oben gekennzeichneten, zeigt aber doch einige bemerkenswerte Abweichungen. Die P-Zacke ist deutlich ausgeprochen und nirgends geteilt. Die α-Strecke beträgt durchschnittlich 0,15 Sekunden. Die Entfernung zwischen P- und T-Zacke schwankt ebenfalls zwischen 0,4 und 0,5 Sekunden. Die S-Zacke zeigt dieselbe Tiefe wie oben, dagegen haben sich sowohl die R- wie die T-Zacke deutlich abgeflacht. Die γ-Strecke entspricht 0,3—0,55 Sekunden.

Ordinatenhöhe der P-Zacke = 2 mm
„ „ R- „ = 8 „
„ „ S- „ = 10 „
„ „ T- „ = 3,5 „

Funktionsprobe des Herzens: In Ruhe 80 Pulsschläge. Nach 10maligem Hinauf- und Herunterlaufen einer Treppe von 20 Stufen Pulsfrequenz 110 pro Minute, 1 Minute später 95 Pulsschläge, 2 Minuten später 86 Pulsschläge und 3 Minuten später 80 Pulsschläge.

Fall IX. Reserve-Füsilier Richard St., Lehrer, 27 Jahre alt. Am 21. 10. aufgenommen. Verwundung: Gewehrschuss in die linke Brustseite.

Anamnese ergibt: Patient war bis zu Beginn des Feldzuges stets gesund. Infektionskrankheiten, insbesondere Lues, hat er nicht gehabt. Sport hat er nicht getrieben, desgleichen keinen Alkoholabusus. Vom 9.—11. 8. Bahnfahrt. Vom 12.—19. 8. Märsche von 30—40 km täglich. Vom 20.—24. 8. im Gefecht gelegen. 24. 8. Erstürmung von Namur. 25. u. 26. 8. Ruhetage. Vom 27.—31. 8. 30—40 km marschiert. Vom 1.—4. 9. Bahnfahrt. Vom 4.—17. 9. täglich Marschleistungen von durchschnittlich 34 km, wie dem Regiment amtlich mitgeteilt wurde. Vom 17.—20. 9. Bahnfahrt. Bis zum 7. 10. tägliche Märsche von 20—30 km. Vom 9.—11. 10. Gefechte. Am 11. grosser anstrengender Eilmarsch. Vom 11.—15. 10. Gefechte und kleinere Märsche. Am 15. 10. wurde Patient verwundet. Gesamtmarschleistung in 45 Tagen etwa 1400 km.

Herz: Auskultatorisch. 1. Ton an der Mitralis unrein, sonst o. B. — Puls: gleichmässig, regelmässig, mittelvoll. — Blutdruck: 125 max. (Riva-Rocci).

Röntgenaufnahme (vgl. nebenstehende Abb. 12):

Basale Breite des Herzens = 14,2 cm
Länge „ „ = 16 „

Gleichmässig vergrössertes Herz mit besonders grossem rechtem Vorhof und gradlinigem linkem Herzrand. Dabei relativ enge Aorta. Es wurde nur eine Aufnahme gemacht.

Elektrokardiogramm. Aufnahme I: Das am 21. 10. in Ableitung I aufgenommene Elektrokardiogramm zeigt eine sehr tiefe S-Zacke. Die P-Zacke ist an verschiedenen Stellen überhaupt nicht erkennbar. Die Entfernungen zwischen P- und T-Zacke schwanken zwischen 0,4 und 0,45 Sekunden Ausdehnung. Die γ-Strecke beträgt zwischen 0,35 und 0,4 Sekunden.

Ordinatenhöhe der P-Zacke = 0,8 mm
„ „ R- „ = 13 „
„ „ S- „ = 9 „
„ „ T- „ = 2,8 „

Aufnahme II: An demselben Tage wurde ein Elektrokardiogramm in Ableitung II aufgenommen (linker Arm und rechtes Bein). Die P-Zacke ist auch hier stellenweise kaum zu erkennen; wo sie kenntlich ist, ist sie negativ. Die α-Strecke beträgt 0,1 Sekunde. Die Entfernung zwischen P- und T-Zacke lässt sich nur ungenau bestimmen, da die T-Zacke entweder überhaupt nicht vorhanden oder eben nur angedeutet ist. Die Entfernung schwankt zwischen 0,35 und 0,5 Sekunden Ausdehnung.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die R-Zacke kann eher als niedrig bezeichnet werden, dagegen ist die S-Zacke relativ tief. Die γ-Strecke schwankt zwischen 0,35 und 0,5 Sekunden.

Ordinatenhöhe der P-Zacke = 1 mm
„ „ R- „ = 9 „
„ „ S- „ = 5 „
„ „ T- „ = 1 „

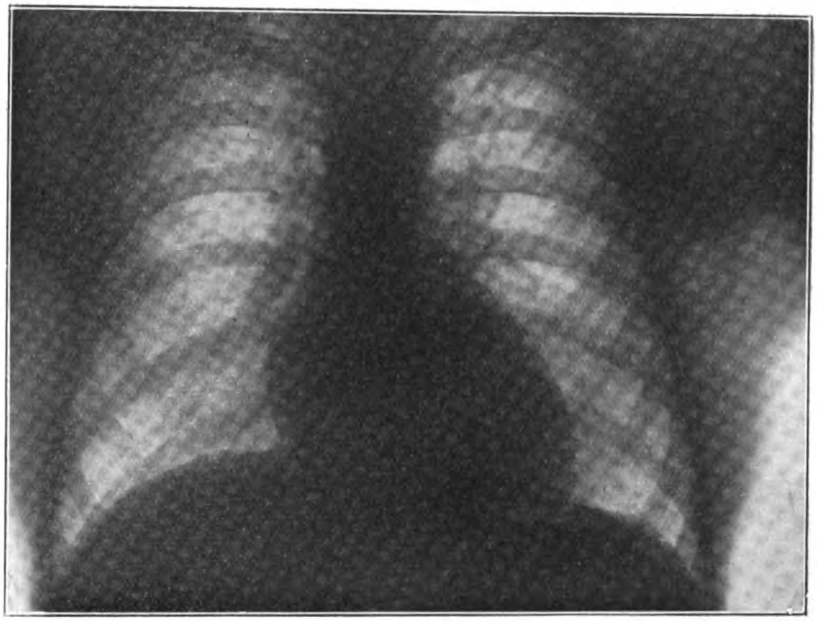


Abb. 12.

Funktionsprüfung des Herzens: Vor Beginn der Arbeitsleistung 80 Pulsschläge. Nach zehnmaligem Hinauf- und Herunterlaufen einer Treppe von 20 Stufen Pulsfrequenz 100 pro Minute, 1 Minute später 95, 2 Minuten später 86 und 3 Minuten später 80 Pulsschläge.

Fall X. Jäger zu Pferde Anton H., Bierbrauer, 23Jahre alt, wird am 29.11.1914 aufgenommen. Verwundung: Schussverletzung der linken Hand. Grösse 170 cm, Gewicht $71^1/_2$ kg.

Anamnese: Patient hat vom 14. bis zum 21. Lebensjahr — er trat dann ins Heer ein — viel Bier getrunken; anfangs täglich drei Liter, später vier bis fünf Liter und mehr. Im vorigen Jahre hatte Patient Unterleibstyphus, lag elf Wochen im Lazarett und acht Wochen in einem Genesungsheim. Patient rückte als Kavallerist ins Feld. Am 3. 8. Bahnfahrt bis S. Von dort ritten sie am selben Tage nach T. und blieben dort 5 Tage. Nach dem Gefecht bei M. täglich anstrengende Ritte in den Vogesen. Von den Vogesen nach Französisch-Lothringen und wieder zurück nach Deutsch-Lothringen. Bahnfahrt bis nach X. Von dort tägliche Ritte von 30—40 km. Dann 70 Stunden Bahnfahrt nach Osten bis A. In den Kämpfen in Russland nahm das Regiment oft am Fussgefecht teil. Am 26. 11. wurde Patient verwundet.

Herz: Auskultatorisch o. B. Pulmones o. B. — Puls: 80 in der Minute, regelmässig, gleichmässig, mittelvoll. — Blutdruck: 115 (Riva-Rocci).

Röntgenaufnahme:

Basale Breite des Herzens = 12,3 cm
Länge „ „ = 15,5 „

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es handelt sich um ein schlankes, ziemlich gerade stehendes Cor. Patient war, wie oben ersichtlich, Kavallerist, hat gar keine grösseren Fusstouren gemacht, sein Herz ist deutlich kleiner und zeigt, wie fast alle andern untersuchten Herzen von Kavalleristen, einen sehr drastischen Volumenunterschied gegenüber dem Infanteristenherzen.

Funktionsprüfung des Herzens: Vor Beginn der Arbeitsleistung Pulsfrequenz 90 in der Minute. Nach zehnmaligem Hinauf- und Herunterlaufen einer Treppe von 20 Stufen 155; 1 Minute später 130, 2 Minuten später 100, 3 Minuten später 90 Pulsschläge.

Fall XI. Reserve-(Feldartillerist) Paul Sch., Metallarbeiter, 32 Jahre alt, wird am 7. 10. aufgenommen. Grösse 172 cm, Gewicht 67 kg. Verwundung: Streifschuss am linken Knie.

Anamnese: Patient war stets gesund. Mässiger Alkoholgenuss. Lues und Gelenkrheumatismus hat er nicht gehabt. Patient ist Feldartillerist und hat keine grösseren Märsche zu Fuss zurückgelegt. Nur hin und wieder ist er einige Kilometer zu Fuss gegangen.

Herz: Auskultatorisch o. B. — Puls: 80 in der Minute; gleichmässig, regelmässig, mittelvoll. — Blutdruck: 96 max. (Riva-Rocci).

Röntgenaufnahme am 10. 10. (vgl. Abb. 13):

Basale Breite des Herzens = 10,25 cm
Länge „ „ = 12,5 „

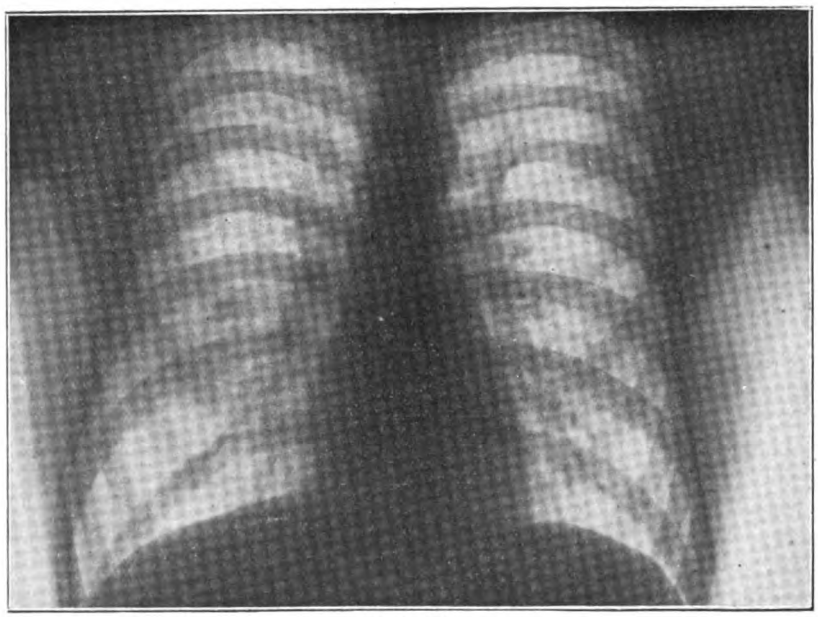


Abb. 13.

Das Herz ist nicht im mindesten vergrössert. Der Unterschied gegenüber den Infanteristenherzen ist evident.

Elektrokardiogramm (vgl. Abb. 14): Bei dem am 9. 10. aufgenommenen Elektrokardiogramm ist die Grenze zwischen der Strecke β und der T-Zacke an vielen Stellen nicht zu erkennen. Die Entfernungen zwischen P- und T-Zacke schwanken zwischen 0,35 und 0,4 Sekunden. Die γ-Strecke schwankt zwischen 0,3 und 0,35 Sekunden.

Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Ordinatenhöhe der P-Zacke = 2 cm
„ „ R- „ = 13 „
„ „ S- „ = 0,8 „
„ „ T- „ = 3 „

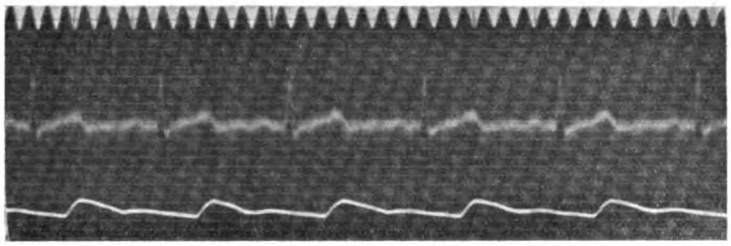


Abb. 14.

Funktionsprüfung des Herzens: In der Ruhe 90 Pulsschläge. Nach zehnmaligem Herauf- und Herunterlaufen einer Treppe von 20 Stufen 110 Pulse; 1 Minute später 90, 2 Minuten später 90 Pulsschläge.

Die aus einer grösseren Anzahl von Röntgenaufnahmen herausgegriffenen Photographien zeigen durchweg ein abnormes Verhalten der Herzvolumina. Bei allen Fällen finden wir, was die Gesamtfiguration der Herzen betrifft, ausgesprochene Dilatationen (unter 38 Fällen 31 mal). Neben Fällen, in denen sich die Vergrösserung der Herzhöhlen in etwa gleichem Masse auf alle Teile des Herzens erstreckt, finden wir solche mit isolierten Erweiterungen des einen oder anderen Herzteils. Häufig scheint die Dilatation nur den rechten Vorhof zu betreffen. Daneben finden sich allerdings eine ganze Anzahl von Silhouetten, bei denen sich die Volumenzunahme in derselben Weise auch auf den linken Ventrikel bezieht (unter 38 Fällen 25 mal). In einer Reihe von Fällen wiederum ist neben dem linken Vorhof auch der Arcus pulmonalis erweitert (unter 38 Fällen 19 mal), sodass die Gesamtbilder wegen der ausgeglichenen linken Herzbögen an mitral-konfigurierte Herzen erinnern. Dabei muss man allerdings von der Konfiguration des rechten Vorhofs absehen, der häufig gerade bei diesen Herzen nicht dilatiert erscheint. Das gewöhnliche und in der Mehrzahl unserer Aufnahmen vorhandene Bild ist aber dasjenige des gleichmässig dilatierten, allgemein vergrösserten Herzens. Als durchschnittliche Grösse der basalen Breite normaler Herzen hatte Levy-Dorn bei Leuten von 175 cm Körperlänge die Zahl 12 cm angegeben, H. Dietlen bei Leuten bis 182 cm Körpergrösse 13,1 cm. Die Zahlen des Letzteren gelten für den liegenden Patienten. Das Herz des stehenden Menschen ist erfahrungsgemäss nicht unerheblich schmäler und länger, erscheint also im allgemeinen kleiner. Trotzdem alle unsere Aufnahmen in stehender Stellung angefertigt wurden, und unsere Leute im Durchschnitt keineswegs grösser als 175 cm waren, haben wir eine basale Breite ihrer Herzen von 12 oder 13 cm nur ganz vereinzelt gefunden. Wir würden als Mindestmass etwa 13,8 oder 14 cm angeben, haben allerdings auch Zahlen bis zu 16 cm und darüber.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wie haben wir uns diese Veränderung des Herzvolumens zu erklären?

Wohl nicht anders, als dass sie die Folgeerscheinung jener ungewöhnlichen Ueberanstrengungen und Strapazen ist, die unsere Soldaten im Verlaufe des Feldzuges durchzumachen haben. Marschleistungen von etwa 1400 km in etwa 40 Tagen ohne grössere Ruhepause, häufig ohne vorheriges Training, nicht zuletzt unter seelischen Aufregungen und zeitweise reduzierter Ernährung stellen in der Tat derart enorme Ansprüche an die Leistungsfähigkeit des Herzens, wie sie unter den Verhältnissen des Friedens kaum jemals praktisch vorkommen.

Alle sportlichen Leistungen, wie Skilaufen, Dauerrennen, Fussballspiele, Radfahren, Dauer- und Wettgehen, Touristik usw., sind, ganz abgesehen von dem stets vorhergegangenen Training, nicht im Entferntesten mit diesen Kraftleistungen zu vergleichen.

Nun sind allerdings auch unter den Verhältnissen des Friedens von einer Reihe von Autoren Herzdilatationen und Hypertrophien beschrieben worden als Folgeerscheinungen von abnormen an das Herz gestellten Ansprüchen. So fanden beispielsweise Dietlen und Moritz bei ihren Untersuchungen an Distanzfahrern, dass die Herzgrösse der Radfahrer von der Dauer der Sportausübung abhängig sei. Gleiche Befunde bei Schwimmern wurden von Kienböck, Selig und Beck mitgeteilt. Bestätigt worden sind diese klinisch gewonnenen Beobachtungen durch Untersuchungen am Tierexperiment. An den Herzen von Rennpferden oder Hunden, die im Laufgöpel sehr lange angestrengt wurden, zeigten sich ausgesprochene Arbeitshypertrophien (Friedberger und Fröhner, besonders Külbs). So unzweifelhaft einerseits die chronische Ueberanstrengung als ätiologisches Moment für Volumenzunahme des Herzens bekannt ist, so umstritten ist andrerseits die Frage, in wie weit die akute exzessive Mehrleistung in gleichem Sinne ursächlich heranzuziehen ist. Zwar hatte es, nachdem eine Reihe von Autoren nach akuten Anstrengungen Herzdilatationen festgestellt hatte, Schott als erster unternommen, diese Vergrösserungen auch röntgenologisch nachzuweisen. Die Schottschen Befunde, besonders seine Orthodiagramme, wurden dann aber von Moritz einer eingehenden Kritik unterzogen. Dabei stellten sich Fehler der Technik heraus, die Schott irregeführt zu haben schienen. Die grosse Mehrzahl der Autoren (Lennhof, Levy-Dorn, Mendel und Selig, sowie Moritz u. a.) ist sogar der Ansicht, dass nach akuten Ueberanstrengungen nicht nur keine Vergrösserung des Herzens, sondern sogar fast stets eine Herzdiminution eintritt. Kienböck, Selig und Beck stellten diese Verkleinerung (10—17 mm) bei Wettschwimmern und nach Kniebeugen fest, die bis zur Erschöpfung fortgesetzt werden. Dietlen und Moritz fanden sie bei fast allen Teilnehmern einer 31stündigen anstrengenden Radfernfahrt. Auch Külbs und Brustmann sahen bei ihren Untersuchungen an Sportsleuten nach kurzen an-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

strengenden Leistungen eine Verschmälerung der Herzsilhouetten, die namentlich in einer Streckung des Winkels zwischen Gefäss- und Herzschatten an der linken Herzkante zum Ausdruck kam. Bei langen Marschleistungen, Rund- und Langstreckenläufern dagegen fand sich eine Zunahme der Herzbreite, die, wie sie annehmen, auf einer stärkeren Querlagerung des Herzens und einem Spitzerwerden des Gefässherzwinkels beruht. Somit muss als höchstwahrscheinlich angenommen werden, dass die akute exzessive Mehrleistung in der Tat das Herz momentan verkleinert. Wir glauben deshalb unsern Befunden, bei denen wir — wie gesagt — auffallend häufig Herzdilatationen feststellen konnten, deshalb ein gewisses Interesse beimessen zu dürfen, weil diesen Dilatationen Arbeitsleistungen zugrunde liegen, die etwa eine Mittelstellung zwischen der ganz akuten und der chronischen Ueberanstrengung einnehmen. Selbstverständlich sind die Volumenzunahmen nicht in allen Fällen gleich stark ausgesprochen. Wir kennen ja die Herzkonfigurationen bei den Leuten vor Beginn des Krieges nicht, und es ist klar, dass z. B. ein Tropfenherz, wie es auch bei Soldaten nicht ganz selten gefunden wird, auch trotz grösserer Märsche nur ein relativ grosses Volumen zeigen kann. Abgesehen davon bleiben natürlich auch Körpergrösse, Körpergewicht, Konstitution, Beruf usw. zu berücksichtigen.

Man wird uns eventuell einwenden: sind diese vergrösserten Herzen nicht bereits vor dem Feldzuge in ähnlichem Zustande gewesen, rühren die Vergrösserungen nicht wenigstens zum Teil von Alkoholismus, chronischen Anstrengungen des Berufes oder — was näher liegt — von den Strapazen der militärischen Dienstzeit des Friedens her, wie dies von Schieffer häufiger beobachtet wurde? Wir glauben, diese Annahme wenigstens für die Mehrzahl der von uns untersuchten Leute ablehnen zu dürfen, weil wir bei einer grossen Anzahl von Soldaten, die gleich nach Beginn des Feldzuges verwundet waren, ohne grössere und langdauernde Märsche gemacht zu haben, niemals ausgesprochene Veränderungen der Herzgrösse und Konfiguration gesehen haben. Ausserdem konnten wir bei einer Anzahl von Feldartilleristen — die Leute hatten nur geringere Marschleistungen hinter sich — ebenfalls normal aussehende Herzsilhouetten, von denen eine mitgeteilt ist, konstatieren (Fall XI). Auch die Herzen von Kavalleristen mit recht langdauernden und anstrengenden Tagesritten wiesen für gewöhnlich normale Herzsilhouetten auf (siehe Fall XII).

Die Frage der Rückbildung dieser Dilatationen scheint uns noch nicht ganz geklärt. Unsere ursprüngliche Annahme, die Herzen würden im Laufe der Zeit wieder kleiner[1]) werden, hat sich bis jetzt, nachdem wir

1) Gemessen wurde regelmässig der Ordinatenabstand der beiden äussersten in der Horizontalebene gelegenen Punkte des Herzens. Diese Entfernungen dürften der von Levy-Dorn empfohlenen Bestimmung der basalen Breite des Herzens etwa entsprechen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

3—4 Monate nach der ersten Aufnahme dieselben wiederholt haben, nicht bestätigt. Nur in zwei Fällen fanden wir 2 bzw. 4 Wochen nach der ersten Aufnahme Verminderung der basalen Breite um 0,5 cm. Diese Differenz möchten wir immerhin als deutlichen Ausschlag betrachten, während wir von den auch sonst öfter festgestellten Unterschieden um 2—3 mm glauben, dass sie innerhalb der technischen Fehlergrenzen liegen. Es möge an dieser Stelle erwähnt werden, dass allerdings unter den 38 Fällen 5, die vorher einen geradlinigen linken Herzrand aufwiesen, im Laufe der Zeit eine deutliche Differenzierung der linken Herzbogen zeigten. Interessant scheint übrigens (im Falle VI), dass sich gleichzeitig mit der Volumenänderung des Herzens auch das Elektrokardiogramm den Verhältnissen der Norm näherte.

Der Puls zeigt weder nach Frequenz noch nach Spannung, Grösse und Rhythmus irgendwelche Veränderungen. Nur einmal ist die Schlagfolge mässig verlangsamt (Fall VI). Diese Erscheinung konnten wir übrigens regelmässig als auffälliges Symptom bei einer Anzahl von Fällen konstatieren, die bald nach Beginn des Feldzuges unter den ersten Verwundetentransporten eintrafen. Hier fanden sich häufig Verlangsamungen bis zu 54—50 Schlägen in der Minute. Nach einigen Tagen Bettruhe ging die Frequenz auf die durchschnittliche Normalhöhe von 76—80 herauf. Die Herzgrösse war bei diesen Fällen, die bei weitem nicht die anstrengenden Leistungen der oben genau beschriebenen hinter sich hatten, nicht wesentlich verändert. Hier war die Pulsverlangsamung höchst wahrscheinlich auf die psychischen Shockwirkungen zurückzuführen, die durch die ersten ungewohnten Eindrücke des Kampfes ausgelöst waren. Rhythmusstörungen, namentlich Extrasystolien, respiratorische Arhythmien kamen bei diesen Leuten gleichfalls nicht zur Beobachtung.

Bemerkenswert ist noch, dass bei unseren Fällen der Puls unmittelbar vor der Funktionsprüfung mehrfach erheblich frequenter war als sonst bei Körperruhe.

Auch hier dürften psychische Momente mit in Betracht zu ziehen sein. Wir verweisen auf die zitierten Untersuchungen von Külbs und Brustmann, die bei Sportsleuten unmittelbar vor der Arbeitsleistung beträchtliche Erhöhung der Pulsfrequenz fanden, auch bei solchen, bei denen die sonstige Pulsfrequenz eine aussergewöhnlich langsame war.

Der Blutdruck bewegt sich im ganzen in normalen Grenzen. Bei den beiden Kavalleristen (Fall X und XI) ist er niedriger als bei den anderen, bei Fall XI bleibt er sogar hinter dem normalen Durchschnitt zurück.

Das Verhalten der Elektrokardiogramme bot im ganzen keine besonders bemerkenswerten Eigentümlichkeiten.

Die öfters beobachtete Spaltung bzw. Verdoppelung der Vorhofzacke (in sechs Fällen) ist von Hoffmann auch unter normalen Umständen allerdings nur in Ableitung III beobachtet worden. Die Längen der Strecken α, β und γ, die schon am gesunden Herzen keine irgendwie

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

konstanten Grössen darstellen, wechselten auch in unsern Aufnahmen in ihrer Ausdehnung.

Auffallend scheint jedoch das ungemein häufige Vorkommen tiefer S-Zacken zu sein, wie es gerade bei Ableitung I im allgemeinen ungewöhnlich ist (unter 38 Fällen 32mal). Sie betrugen bis zu 14 mm. Man wird sie in unsern Fällen kaum auf Querlagerung des Herzens allein beziehen können. Sie kehrt in vielen Kurven auch bei mehrmaligen Aufnahmen wieder, ohne dass die betreffenden Herzen sich in Querlage befunden hätten. Anscheinend ist sie mit der Hypertrophie des linken Ventrikels in Beziehung zu bringen, wofür auch die hohe T-Zacke spricht.

Bemerkenswert erscheint ausserdem noch neben der in vier Fällen beobachteten abnormen Höhe der R-Zacke bis zu 27 mm eine abnorm niedrige R-Zacke in acht Fällen. Die letztere dürfte wohl als Ausdruck einer vorübergehenden funktionellen Schädigung des Herzens zu deuten sein.

Schliesslich möchten wir nicht unerwähnt lassen, dass wir ausser diesen relativ geringfügigen Anomalien bei keiner einzigen unserer Aufnahmen eine Störung des normalen Herzrhythmus gefunden haben.

Die Funktion der Herzen aller dieser Patienten war im ganzen eine erfreulich gute. Nach akuten Anstrengungen, wie zehnmaliger Kniebeuge bzw. zehnmaligem Hinauf- und Hinunterlaufen einer Treppe, schnellt die Pulsfrequenz in den meisten Fällen mässig in die Höhe, ist aber nach 2 bis 3 Minuten zur Norm abgefallen. Es gab allerdings eine Anzahl von Fällen, bei denen der Anstieg der Pulsfrequenz ein unverhältnismässig hoher war und die absteigende Kurve einen ziemlich flachen und nur allmählich abfallenden Verlauf zeigte. Diese Patienten sahen auch schlecht aus, hatten eine blass-livide Hautfarbe und fühlten sich subjektiv doch nicht ganz so wohl wie früher. Aber auch bei diesen Leuten besserten sich Aussehen und Funktionszustand des Herzens im Laufe des Aufenthalts bei uns durch Ruhe, ohne irgend welche besondere Behandlung und ohne dass, wie schon oben auseinandergesetzt, eine Verkleinerung ihrer Herzvolumina im Laufe der Zeit deutlich wahrnehmbar gewesen wäre. Sie konnten fast alle — soweit nicht andere Gründe daran hinderten — trotz ihrer grossen Herzen als felddienstfähig entlassen werden.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

XIX.

I. Inst. für demonstrative medizinische Pathologie der K. Universität Neapel
(Direktor: P. J. Castellino).

Ueber den Mechanismus beim Auftreten der paroxysmalen Tachykardie.

Von

S. La Franca.

(Mit 2 Kurven im Text.)

Eine der Formen von Störung des Herzrhythmus, deren pathogenetische Auffassung durch die neuen Lehren der Physiopathologie des Herzens eine tiefgehende Veränderung erfahren hat, ist die paroxysmale Tachykardie, d. h. diejenige Form, welche durch ein ungestümes Jagen des Herzens (Hoffmanns Herzjagen) charakterisiert ist, das sich durch Krisen kundgibt mit Anfällen, die gewöhnlich plötzlich auftreten und verschwinden. Ich sage gewöhnlich, weil vor kurzem Gallavardin und Croizier einen Fall beschrieben haben, in welchem die Anfälle von paroxysmaler Tachykardie langsam eintraten und abnahmen, weshalb sie sie tachycardie en dôme nannten, die der gewöhnlichen Form, die also en plateau wäre, gegenüberzustellen sei.

Die paroxysmale Tachykardie unterscheidet sich ziemlich deutlich von allen anderen Formen von Tachykardie durch ihre besonderen Merkmale, durch den Ursprung, den sie hat, durch die Bedingungen selbst, unter denen sie entsteht und verläuft, obwohl bisweilen zwischen ihr und einigen der anderen Formen nicht nur hinsichtlich der Form Aehnlichkeiten bestehen, sondern häufig auch ätiologische Beziehungen vorhanden sind.

Wie bekannt, kann die Dauer des Anfalles verschieden sein: von wenigen Minuten kann sie bis zu ganzen Tagen zunehmen und sogar nach der Ansicht einiger Autoren den Charakter einer permanenten Tachykardie annehmen.

Auch in der Art und Weise ihres Auftretens zeigen sich in den verschiedenen Fällen erhebliche Unterschiede; aber sie behält trotzdem ein ihr eigentümliches Gepräge bei, so dass in die allgemeine Bezeichnung „paroxysmale Tachykardie“ alle Formen, bei denen Krisen von erheblicher Beschleunigung der Herzfunktion eintreten, weder aufgenommen werden können, noch dürfen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Hauptmerkmale des tachykardischen Anfalles sind nämlich:

1. der sehr hohe Wert der Zahl der Pulsationen, der von 130 herum bis auf 300 in der Minute steigt;
2. das Vorhandensein von Intermittenzen, die vor, während und nach der Krisis eintreten; ja, häufig folgt auf den Anfall eine Periode langsamen Pulses;
3. dass die Zahl der Pulsationen während des Anfalles stets ein Vielfaches derjenigen ist, die das Individuum vor dem Eintritt der Krisis zeigte (Hoffmannsches Zeichen).

Martius glaubte tatsächlich, dass eine konstante Begleiterscheinung dieser Störung des Rhythmus, ja die Ursache ihres Auftretens die Herzerweiterung sei. Wenn diese aber zuweilen wirklich beobachtet wird, muss sie als eine Folge und nicht als eine Ursache betrachtet werden.

Sie ist die Wirkung der schlechten Ernährung, der das obendrein zu einer übermässigen, mühsamen Arbeit angetriebene Herz ausgesetzt wird. Und auf diese Weise wird infolge der stürmischen Art, wie sowohl die anabolische als die katabolische Periode verläuft, einerseits die Aufnahme der Nährstoffe eingeschränkt, andrerseits die Ausscheidung der Desintegrationsprodukte verhindert. Die Tonizitätsstörung — wie bisweilen auch die Kontraktilitätsstörung — tritt nämlich in den Fällen ein, in denen die Anfälle häufig und von langer Dauer sind, namentlich wenn schon in der Faser eine Disposition in bezug auf diese fundamentale Eigenschaft infolge krankhafter Bedingungen vorhanden war, die schon früher im Herzen eingetreten waren. Die Folge davon ist, dass, wie die ihren Ursprung aus der Herzinsuffizienz herleitenden Symptome, so auch ihre Folgen im strengen Sinne des Wortes nicht der paroxysmalen Tachykardie zur Last gelegt werden können.

Wichtig erscheinen dagegen — und sie sind es in der Tat — die anderen Merkmale, insofern als es bei ihrer Erforschung möglich ist, die Natur der Affektion und den Mechanismus, infolge dessen sie auftritt, zu untersuchen. Ebenfalls wichtig ist in dieser Hinsicht das Studium aller der besonderen Krankheitsbedingungen, die im Herzen selbst und im Individuum gleichzeitig vorhanden sein können.

Der folgende Fall, der in der Poliklinik unseres Instituts zur Beobachtung kam, schien mir insofern des Studiums würdig, als er eben zu einigen diesbezüglichen Ueberlegungen sich eignet.

Es handelt sich um einen 38jährigen Kranken aus Neapel. Die Mutter starb an einer progressiven Gehirnaffektion, die Pat. nicht genauer angeben kann. Der Vater starb an Hirnblutung. Ein Bruder leidet an Nervenlähmung, ein andrer ist im Irrenhaus. Aus seiner Anamnese ist bis zum 19. Jahr kein bemerkenswertes Ereignis zu erwähnen; zu dieser Zeit trank er, um dem Militärdienst zu entgehen, für den er schon ausgehoben war, einen Tabakaufguss, den er sich aus zum Teil geraucht en und dann ausgegangenen Zigarren bereitet hatte. Es folgten erhebliche Störungen, Erbrechen, allgemeines Zittern und Erscheinungen von Kollaps.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Er wurde ins Spital aufgenommen und wurde bei seinem Austritt frei vom Militärdienst wegen leichter Herzstörungen, die bei Anstrengung, Laufen usw. eintraten.

Er erinnert sich an vorübergehende Beschleunigungen des Herzschlages, nach denen aber sein Zustand stch besserte. Drei Jahre später wurde er von Malaria mit schwerem Typus befallen und nach weiteren zwei Jahren erkrankte er an Typhus. Zu dieser Zeit hatte er einen ersten schweren Anfall von Tachykardie mit Herzinsuffizienz, Dyspnoe und Oedemen an den unteren Extremitäten. Obgleich er von Zeit zu Zeit Störungen des Rhythmus wahrnahm und bei Anstrengungen und beim Treppensteigen Schmerzen litt, fühlte er sich trotzdem von da ab besser. Die Malariainfektion war nicht ganz überwunden, da von Zeit zu Zeit Fieberanfälle wiederkehrten. Vor sechs Jahren hatte er, da er sich aus dienstlichen Gründen in feuchten Räumen hatte aufhalten müssen, einen Anfall von Gelenkrheumatismus. Um diese Zeit erlitt er ein schweres psychisches Trauma: es befiel ihn nämlich ein heftiger, längere Zeit andauernder Schrecken, weil er sich in einem Palast befunden hatte, während dieser einstürzte. Alsdann zeigte sich eine Krisis von intensiver, lange dauernder Tachykardie mit Erscheinungen von Herzinsuffizienz, Dyspnoe und Oedemen. Darauf folgte eine permanente Arrhythmie, die durch zeitweise unregelmässige Intermittenzen charakterisiert war, und die Krisen wiederholten sich noch weiter dreimal mit verschiedener Intensität.

Als er sich vor einem halben Jahre uns zur Untersuchung vorstellte, befand er sich in einer der kritischen Perioden. Der Puls erreichte die Zahl von 240 Pulsationen pro Minute. Einen Tag später war der Wert des Pulses verringert, die Pulsschläge an der Radialis waren 120, mit häufigen Intermittenzen. Es wurden nämlich Pulsschläge wahrgenommen in mit Frequenz aufeinanderfolgenden Gruppen, auf die dann eine lange Pause folgte, oder andernfalls waren die Intermittenzen staffelförmig, nach 8 oder 10 Pulsationen mit normalem Typus.

Es waren inotrope und negative tonotrope Störungen vorhanden, mit Erweiterung der Ventrikel, insbesondere des rechten. An der Stelle der Mitralis und der Trikuspidalis war systolisches Geräusch.

Sein Zustand besserte sich in der Folge; das Geräusch verschwand, der Puls blieb arrhythmisch, mit dem weiter oben beschriebenen Typus von Störungen.

Aber die Anfälle von Tachykardie wiederholten sich, wenn sie auch weniger intensiv waren und nicht so lange dauerten. Während eines dieser Anfälle wurde die elektrokardiographische Untersuchung bei ihm vorgenommen. Damals schwankte der Puls um 180 Pulsationen in der Minute herum. Es war kein Geräusch vorhanden, leichte Vergrösserung des Herzens war zu konstatieren und beim häufigen Aufeinanderfolgen der Pulsschläge waren von Zeit zu Zeit, sowohl bei der Auskultation des Herzens, als bei Palpation der Radialis Intermittenzen deutlich wahrnehmbar.

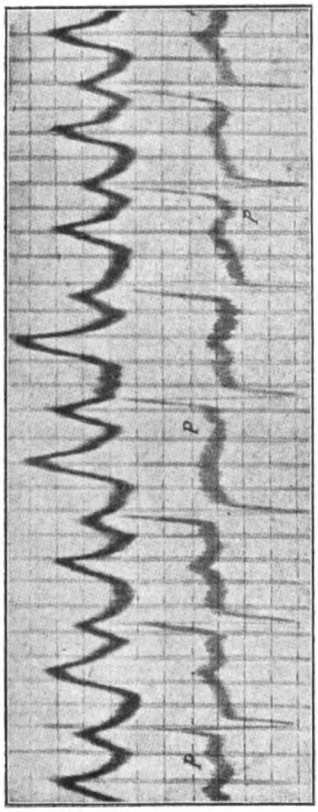
Als er weiteren elektrokardiographischen Untersuchungen unterzogen wurde, erhielt ich vermittelst des Universalregistrators von Boch-Thoma mehrere Elektrokardiogramme, von denen ich zwei reproduziere. Das erste wurde erhalten, während sich der Anfall von Tachykardie abspielte, das zweite in der Endperiode.

Das erste (Abb. 1) zeigt die folgenden Erscheinungen: Sowohl im Elektrokardiogramm, als im Arteriogramm hat der Pulsschlag tachykardischen Typus. Die Welle der A. carotis zeigt sich nicht immer gleich an Weite und es sind auch Ungleichheiten im Intervall zwischen zwei Pulsschlägen vorhanden. Im Elektrokardiogramm verschmilzt gewöhnlich der aurikulare Komplex mit der Endwelle des vorhergehenden ventrikulären Komplexes; bisweilen ist P kaum begonnen, wenn die Welle R anlangt, auf die die Welle S folgt. Oft ist in der Entwicklung von P eine Deformation vorhanden, die fast an eine Umkehrung erinnern könnte. T ist stets augenfällig. Die zweite Kurve (Abb. 2) zeigt die folgenden Merkmale:

1. Nach einigen Pulsschlägen mit tachykardischem Typus (die hier weggelassen sind) erscheint einer *(2)* mit einer ganz augenfälligen Welle P, auf welche die Wellen $R\,S$ folgen, denen immer T folgt.

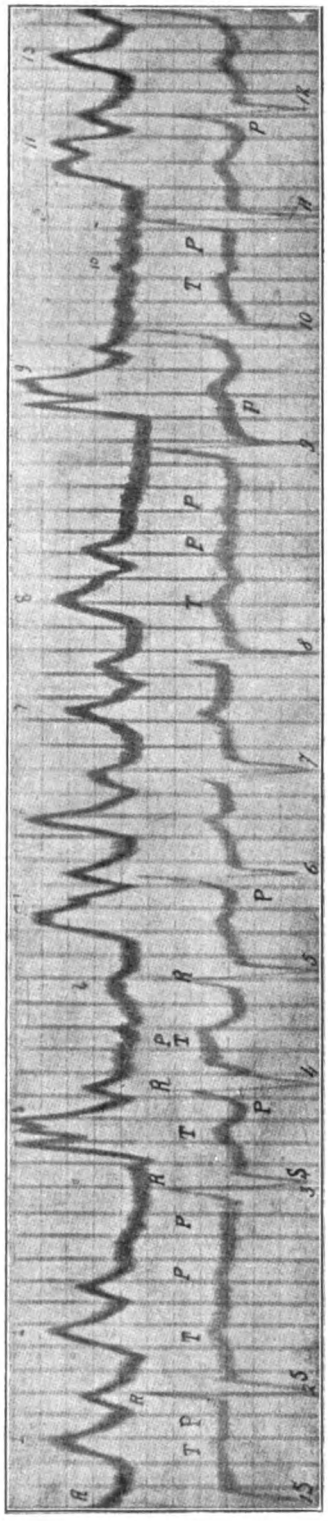
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Abb. 1.



Elektrokardiogramm und Arteriogramm, erhalten mittels des Universalregistrators von Boch-Thoma, während sich der Anfall von Tachykardie abspielte. — Tempo $^1/_{12}$ Sekunde.

Abb. 2.



Elektrokardiogramm und Arteriogramm (Karotis), erhalten, wie oben, in der Endperiode des Anfalles.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

2. Der folgende Pulsschlag *(3)* zeigt sich mit zwei augenfälligen Wellen P, auf welche dann der gewöhnliche ventrikuläre Komplex folgt. Nun findet man aber, wenn man diese Phase des Elektrokardiogramms mit dem vom Arteriogramm (Karotis) dargebotenen relativen graphischen Bild vergleicht, eine Periode einer Pause, die $^4/_{12}$ Sekunden dauert.

Die arterielle Welle, die auf die Pause folgt und diesem Pulsschlag entspricht, ist erheblich und es folgt darauf eine Linie, die von Hebungen unterbrochen ist, deren letzte der folgenden arteriellen Systole *(4)* entspricht. Interessant ist der Umstand, dass nach der erheblichen Welle das Elektrokardiogramm die Wiederherstellung des tachykardischen Rhythmus zu erkennen gibt, und die erste Kontraktion, welche folgt, hat eben nur ein Gegenstück in der oben erwähnten leichten arteriellen Schwankung. Dieses besondere Verhalten sieht man deutlich im Pulsschlag *(9)* und den folgenden sich wiederholen. Tatsächlich kann der Pulsschlag *(9)* wohl als gleich dem Pulsschlag *(3)* und der Pulsschlag *(10)* als gleich *(4)* betrachtet werden. Dies beweist, dass der Ventrikel nach einer energischen Systole, die infolge der Möglichkeit der vollständigen Entwicklung der Systole des Atriums entstanden ist, sich fast blutleer befindet, während dann beim darauf folgenden Wiedereintreten des tachykardischen Rhythmus die Wiederfüllung möglich ist, aber nicht auf absolut vollständige Weise. Dieser Mechanismus wird bestätigt durch den Umstand, dass beim Pulsschlag *(11)*, wo der aurikuläre Komplex ganz entwickelt, die arterielle Welle hoch und vollständig ist.

Die Art und Weise, wie sich der aurikuläre Komplex entwickelt, und die Beziehungen, die er mit der Welle R eingeht, welche den Ursprung der Ventrikelkontraktion bezeichnet, beweisen klar, dass die Tachykardie sich nicht mit einer einzigen Form entwickelt, sondern oft eine aurikuläre, zuweilen nodale, zu anderen Malen rein ventrikuläre Form hat.

In dem Falle nämlich, in welchem die aurikuläre Systole vollständig eintritt und auf sie der ventrikuläre Komplex folgt, ist es leicht anzunehmen, dass der hinsichtlich der Frequenz abnorme Reiz im Herzohr entsteht, und da ja das graphische Bild des Elektrokardiogramms sich als von normalem Typus zeigt, lässt sich nach den Untersuchungen von Lewis annehmen, dass er im gewöhnlichen Sitz des Impulses oder in seiner Nähe entsteht.

Dies ist gewiss die gewöhnlichste Form von paroxysmaler Tachykardie und auch diejenige, welche am besten studiert worden ist, nicht nur mittels der elektrokardiographischen Methode, sondern auch mittels des venösen Pulses. In diesem Falle werden nämlich deutlich a-Wellen beobachtet, die den c-Wellen vorausgehen, und häufig zeigen sich beim Zusammentreffen der Systole des Atriums mit der des Ventrikels übertriebene Wellen, die eben durch diesen Charakter ihre Natur und ihren Ursprung offenbaren. Auch beim Elektrokardiogramm treten derartige Fälle des Zusammentreffens zutage; ein deutliches Beispiel davon ist der Pulsschlag (4) der zweiten Kurve, in welchem man die Ueberlagerung der aurikulären Welle auf die Endwelle des ventrikulären Komplexes sieht.

Im Falle, in welchem P Richtungsänderungen der Welle anzeigt, lässt sich annehmen, dass entweder der Reiz für diesen Pulsschlag nur

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

in den atrioventrikulären Knoten fällt und das Herzohr und Ventrikel zu einer fast gleichzeitigen Kontraktion gereizt werden, oder dass, während dennoch der abnorme Reiz im ursprünglichen Bezirk, der die tachykardische Form bezeichnet, fortfährt sich zu entwickeln, ein ebenfalls abnormer Reiz infolge jenes Pulsschlages im Tawaraschen Knoten oder hier in der Nähe entsteht, der, indem er eine Welle von unten nach oben veranlasst, dem aurikulären Komplex einen verschiedenen Charakter verleiht. Bei der ersten Hypothese würde es sich um den nodalen Rhythmus handeln. Von Mackenzie bei vielen Erscheinungen von Störung des Rhythmus angenommen, ist die Möglichkeit dieser Form lebhaft bestritten worden als entgegengesetzt der Art und Weise, wie sich die Herzmechanik kundgibt. Indessen zwingen uns experimentelle Untersuchungen, die auch durch zahlreiche klinische Beobachtungen, namentlich von Lewis, unterstützt wurden, ihre Möglichkeit anzunehmen, so dass, wenn der nodale Rhythmus nicht als der Exponent der sehr zahlreichen Formen, auf die Mackenzie ihn hätte ausdehnen mögen, betrachtet und auch nicht für einen Typus von permanenter Veränderung gehalten werden kann, er trotzdem bestehen kann, entweder bei den hinzutretenden Formen frühzeitiger Kontraktionen — wie er es im vorliegenden Falle wäre — oder wenn er — was selten ist — bei der regelmässigen Herztätigkeit eingeschaltet wird.

Dessenungeachtet ist aber in diesem Falle die zweite Hypothese wahrscheinlicher; da man im allgemeinen annimmt, dass die tachykardischen Anfälle aurikulären Ursprungs von einzigem Typus und mehr als ein Ersatz eines Rhythmustypus sind, lässt sich die Interferenz von Wellen annehmen, die leicht in einem Herzen auftreten können, in dessen spezifischem System infolge schwerer Veränderungen das Vermögen, Reize hervorzubringen, wieder entsteht. In diesem Sinne spricht auch noch die Art und Weise, wie in seiner Gesamtheit das Elektrokardiogramm seine Entwicklung nimmt.

Gewiss tritt ausserdem eine Erhöhung des Leitungsvermögens des atrio-ventrikulären Bündels ein; aber auf die Zunahme der Funktion folgt deshalb eine leichte Ermüdung, so dass entweder eine Schwierigkeit der Uebertragung des Reizes eintritt, so dass eine wahre und vollständige Welle P im Elektrokardiogramm erscheint, ehe der Ventrikel schlägt (II), oder eine Unterbrechung, ein wahrer momentaner Block, so dass zwei Wellen P aufeinander folgen, ehe der ventrikuläre Komplex beginnt (Kurve 2, 3, 9).

Das Hinzutreten eines Ermüdungszustandes im atrio-ventrikulären Leitungsbündel erklärt es, dass sich die graphischen Bilder in den Abschnitten der Kurve wiederholen, so dass die 3. und die 9. Pulsation ein gleiches Arteriogramm und ein gleiches Elektrokardiogramm entstehen lassen. Der Umstand sodann, dass nach Eintreten der energischen Systole das Elektrokardiogramm die Wiederherstellung des tachykardischen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Rhythmus zu erkennen gibt und der ersten folgenden Kontraktion nur eine leichte arterielle Schwankung gegenübersteht, beweist, dass das Herz in der energischen Systole sich fast ganz von Blut entleert und die darauffolgende Ventrikelkontraktion, die durch eine beschleunigte, ungenügende aurikuläre Kontraktion verursacht wurde, nicht imstande ist ein augenfälliges Arteriogramm entstehen zu lassen.

Wie bekannt, haben die modernen Studien den Entstehungsmechanismus der paroxysmalen Tachykardie auf das Gebiet der frühzeitigen Kontraktionen verlegt. Anders ausgedrückt, jeder Anfall stellt nur eine Reihe von aufeinander folgenden frühzeitigen Kontraktionen dar.

Im Endstadium aller Anfälle lassen sich leicht die kompensatorischen Pausen nachweisen, die bisweilen einen wahren langsamen Puls verursachen, wie auch gewiss das Ergebnis einer kompensatorischen Pause die Intermittenz ist, die stets gegen das Ende des Anfalles beobachtet wird. Sicher ist der Umstand in Betracht zu ziehen, der im vorliegenden Falle angetroffen wurde, in welchem deutlich eine Leitungsstörung des Bündels vorliegt, so dass man sagen muss, dass wenigstens nicht alle Intermittenzen bei der paroxysmalen Tachykardie durch den extrasystolischen Mechanismus erklärt werden. Man könnte auch die Hypothese aufstellen, dass im vorliegenden Falle eher als eine Abnahme des Leitungsvermögens eine zeitweilige Erschöpfbarkeit der Erregbarkeit des Herzens vorhanden ist, d. h. des Vermögens, das die Faser besitzt, den Reiz zu empfinden, auf den sie nun kraft ihrer anderen Eigenschaft sich zu kontrahieren mit einer Kontraktion antwortet. Aber wie wahrscheinlich die Hypothese auch ist, sie ist nicht beweisbar; sie erscheint sogar — und sie ist es in der Tat — weniger wahrscheinlich als die andere, die einen zeitweiligen Block des Herzens annimmt.

Aber die Möglichkeit, dass die Intermittenzen einen verschiedenen Ursprung haben können, hebt das Prinzip nicht auf, dass die paroxysmale Tachykardie sich mit dem Mechanismus der frühzeitigen Kontraktion entwickelt. Mag es sich nun um die aurikuläre Form handeln, welche die häufigste ist, oder um die ventrikuläre oder auch um die atrioventrikuläre, die Analyse der Form führt sie auf den Ausdruck einer antizipierten Systole. Aber damit nicht genug; es muss nämlich festgestellt werden, ob sie einen rein kardialen Ursprung hat oder durch die Einmischung des Nervensystems verursacht wird.

Bekanntlich nahm Bouveret, der zuerst diese Krankheitsform studierte, weshalb die Franzosen sie nach seinem Namen benennen, an, dass es sich um eine Neurose des Pneumogastrikus handle. Man sah jedoch ein, dass man nach Durchschneidung des Vagus von Beschleunigung, nicht von wahrer Tachykardie sprechen kann, weil die Zahl der Pulsationen nicht grösser als 130—140 in der Minute ist und nicht lange anhält. Kappler sah nämlich, als er im Verlaufe einer Operation den rechten Pneumogastrikus durchschnitten hatte, dass der Puls bis auf 120 Pulsationen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

pro Minute beschleunigt wurde, aber nach 9 Tagen nur noch 88 betrug. Auch Vaquez ist dieser Ansicht.

Ganz verschieden erscheint dagegen die Bedeutung des beschleunigenden Nerven. Tatsächlich wurde auch bei ihm irgend welches Vermögen die Tachykardie zu erregen in Abrede gestellt, aber Untersuchungen von Hering und dann auch Beobachtungen von Vaquez haben die Möglichkeit einer Tachykardie infolge Reizung des N. accelerans dargetan, auch wenn der Tonus der Hemmungsfasern des Vagus gar nicht vermindert ist.

Hering sagt nämlich, indem er sich auf seine bekannte Klassifizierung der Kontraktionen in nomotope und heterotope bezieht, einer der Punkte, die, wie er glaubt, in jedem Falle von Tachykardie erörtert werden müssten, sei der, dass man im Falle der heterotopen Form untersuchen müsse, ob sie von Reizung des N. accelerans abhängt oder nicht. Nun wäre aber zu bemerken, dass, wenn man die Möglichkeit einer Tachykardie infolge Funktionserhöhung des N. accelerans annimmt, die Untersuchung, ob er in Frage steht, sowohl im Falle einer heterotopen als bei der nomotopen Tachykardie gerechtfertigt ist.

Es haben nunmehr zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen den intimen Zusammenhang zwischen dem Sympathikus und dem Vagus und dem sinus-aurikulären Knoten nachgewiesen. Sowohl die Funktionserhöhung des einen oder des anderen als auch ein Depressionszustand müssen sich im Knoten von Keith und Flack fühlbar machen und zu einer Vermehrung oder Verminderung der Herzschläge führen. Sogar die Herzbeschleunigungen nervösen Ursprungs, seien sie nun der Ausdruck eines allgemeinen nervösen Zustandes oder die Wirkung von Reflexen infolge Reizungen, die von einer beliebigen Stelle des Organismus ausgehen (namentlich vom Verdauungsapparat), erklären sich eben durch diesen Mechanismus.

Wichtig ist dagegen der andere von Hering bezeichnete Punkt, ob nämlich die Tachykardie durch ursprüngliche heterotope oder heterotypische Reize entstanden ist, weil nach den Untersuchungen desselben Autors ein Eingriff mittels Kompression des Vagus zum Aufhören der heterotopischen kontraktilen Reize führen kann, aber keinen Einfluss auf die heterotypischen ausüben soll; wenigstens scheint dies bei den experimentell hervorgebrachten der Fall zu sein.

Aber der Form nervösen Ursprungs gegenüber steht eine andere kardialen Ursprungs, die einige Autoren sogar für die einzige gehalten haben, die in den Fällen eines wahren Anfalles von paroxysmaler Tachykardie in Betracht komme.

Diese Form ist leicht anzunehmen, wenn man bedenkt, dass sowohl im Knoten von Keith und Flack als an einer beliebigen Stelle des spezifischen Gewebes — das das atrio-ventrikuläre Bündel bildet oder in der aurikulären Wand vorhanden ist — abnorme Reize entstehen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

können, die den Anfall verursachen, der natürlich eine verschiedene Form annehmen wird je nach der Stelle, an der die übermässige Produktion der Reize eintritt. Dieser Ursprung erklärt und rechtfertigt besser die lange Dauer des Anfalles und den — von vielen Autoren angenommenen — Uebergang der Anfallsform in die andauernde.

Die experimentelle Forschung hat die Auffassung von der Möglichkeit des kardialen Ursprungs bestätigt. Lewis ist es nämlich gelungen, Anfälle von ventrikulärer Tachykardie hervorzurufen, indem er mittels einer Pinzette die rechte A. coronaria oder auch einen Ast derselben komprimierte. Hering beobachtete auch Anfälle im isolierten Herzen und ich selbst konnte bei einigen am isolierten Herzen gemachten Experimenten beobachten, dass, wenn man den sinus-aurikulären Knoten mit Nikotinlösungen behandelt, während der Vergiftung Momente vorkommen, in denen Kontraktionen in häufigen Reihen eintreten, die Kurven ergeben, welche ein ähnliches Bild zeigen wie das der Extrasystolen, die mittels der Schläge des Induktionsstromes hervorgerufen wurden.

In dem oben angeführten Falle erscheint der kardiale Ursprung, auch aus den Merkmalen des Elektrokardiogramms, als augenfällig; es lässt sich jedoch nicht ausschliessen, dass bei ihm das extrakardiale Nervensystem seinen Einfluss ausübt, und mir scheint übrigens, dass in allen Fällen ein solcher Einfluss nicht ganz ausgeschlossen werden kann.

Wie nämlich bekannt ist, üben in ihrer den Herzrhythmus regulierenden Funktion die äusseren Nerven ihre Wirkung aus, indem sie die fundamentalen Eigenschaften des Herzens positiv oder negativ verändern.

Nun ist es aber natürlich, anzunehmen, dass sie bei ihrer Erhöhung oder Depression die Erregbarkeit der Faser, auf welche die Reize nun leichter einzuwirken imstande sind, erhöhen können, oder dass sie sogar — was sich auch annehmen lässt — an der schon prädisponierten Stelle die Hervorbringung der Reize erwecken können, die beim paroxysmalen Anfall zutage tritt.

Zum Schlusse lässt sich sagen:

1. Die paroxysmale Form ist eine Form von Tachykardie, die eigentümliche, ganz bestimmte Merkmale hat, die sie von den anderen unterscheiden.
2. Sie entwickelt sich mit dem Mechanismus der frühzeitigen Kontraktionen und je nach der Stelle, an welcher der abnorme Reiz entsteht, besteht eine aurikuläre, ventrikuläre, atrio-ventrikuläre Form. Auch kann die gemischte Form vorhanden sein, und der angeführte Fall ist ein Beispiel dafür.
3. Die Intermittenzen, die beobachtet werden, gehören dem Mechanismus der frühzeitigen Kontraktionen an; sie können aber einen anderen Ursprung haben, und im angeführten Fall ist es klar, dass sie z. T. auf eine Störung der Leitungsfähigkeit folgen.

Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

4. Ihr Ursprung kann seinen Sitz haben im Herzen oder in einem Reizungszustand des N. accelerans. Aber auch im ersteren Falle kann der Einfluss des extrakardialen Nervenapparates nicht ganz ausgeschlossen werden.

Literatur.

1) Bouveret, Revue de méd. 1889. — 2) Cohn, Heart. 1910/11. — 3) Gallavardin et Croizier, Arch. des mal. du coeur. 1913. — 4) Hay, Edinb. med. journ. 1907. — 5) Hering, Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 37. Arch. f. d. ges. Phys. 1909. Ibid. 1910. — 6) His, XVIII. Deutsch. Kongr. f. inn. Med., Karlsbad, 1908. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1909. — 7) Hirschfelder, Johns Hopkins Hosp. Bul. 1906. — 8) Howlett, Journ. amer. med. assoc. 1908. Heart. 1910, 1911. — 9) Hoffmann, Die paroxysmale Tachykardie. Wiesbaden 1900. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1903. Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1909. XXVI. Kongr. — 10) Kraus und Nicolai, Deutsche med. Wochenschr. 1908. Das Elektrokardiogramm des gesunden und kranken Menschen. Leipzig 1910. — 11) Lewis, Heart. 1909. 1910. 1911. British med. journ. 1910. The mechanism of the heart beat. London 1911. — 11) Martins, Tachykardie. Stuttgart 1895. — 12) Morris, Heart. 1910. — 13) Palfrey, Francis W., Med. and surg. reports of the Bost. city hosp. 1913. — 14) Pan, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1904. — 15) Preisendorff, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1880. — 16) Rihl, Deutsche med. Wochenschr. 1907. — 17) Schmoll, Amer. journ. of med. sc. 1907. — 18) Wenckebach, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1910.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

XX.

Aus der II. medizinischen Universitätsklinik in Wien
(Vorstand: Hofrat Prof. Dr. Norbert Ortner).

Unsere Erfahrungen über die Wirkung von Tumorautolysaten bei Behandlung maligner Neoplasmen.

Von

Doz. Dr. **Richard Bauer,** Dr. **Robert Latzel,**
Assistenten der Klinik,
und cand. med. **Emil Wessely,**
Hospitant der Klinik.

Im Kampfe gegen sämtliche maligne Neoplasmen haben bis heute die Chirurgen die Oberhand behalten und werden auch in Zukunft bei allen operablen Fällen die idealste Therapie, die radikale Entfernung des Tumors üben. Wenn heutzutage danach gestrebt wird, durch andere Mittel Heilung bei diesen Erkrankungen zu erzielen, so treibt uns dazu hauptsächlich die häufige Inoperabilität, die schwere Zugänglichkeit gewisser Organe und endlich die Häufigkeit der Rezidiven, die Ungewissheit, ob der chirurgische Eingriff mit der gewünschten Vollständigkeit gelungen ist oder nicht. Deshalb dürfte wohl jeder Beitrag gerechtfertigt sein, den wir zur Frage einer unblutigen Heilung, bzw. Besserung dieser Leiden leisten können.

Seit der Einführung der Strahlentherapie in dieses Gebiet der Heilkunde, der Verbesserung, Erweiterung und Kombination der Methoden mit chirurgischen Eingriffen haben sich gewiss viele Lichtpunkte im Kampfe gegen den Krebs ergeben, jedoch bleiben diese Methoden mehr dem Chirurgen als dem Internisten reserviert.

Die medikamentöse Behandlung, die sich, auf experimentelle Erfahrung stützend, bis in die letzte Zeit behauptet hat, war die Arsentherapie, hauptsächlich durch Atoxyl. In den letzten Jahren wurden jedoch besonders auf Basis der Wassermannschen Arbeit und der Entdeckung der Wirkung von Eosin-Selen Metalle und Metalloide und zwar hauptsächlich in kolloidalem Zustande in die Krebstherapie eingeführt. A. Lade und P. Girard stellten diesbezüglich die ersten Untersuchungen mit Elektroselen an. Bougeant und Galliot berichten über zwölf mit Elektroselen behandelte Fälle, bei denen sie über Besserung des subjektiven Befindens, Gewichtszunahme, Nachlass der Schmerzen, Verkleinerung des Tumors, Erweichung und Mobilisierung früher fixierter Tumoren und ihre nachträgliche Operabilität berichten. C. Neuberg, W. Kaspari und H. Löhe steigern die in den malignen Geschwülsten vorhandenen autolytischen Vorgänge durch Injektion von stark tumoraffinen Substanzen. Diesbezüglich wirksame Mittel sind Verbindungen von Blei, Zinn, Arsen, Antimon, Kupfer, Platin, Kobald und Silber. Die Autoren ziehen die intravenöse Injektion vor und finden, dass im Tierexperiment schlecht vaskularisierte Tumoren hyperämisch werden und zahlreiche Blutaustritte aufweisen. In den verflüssigten Tu-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

moren finden sich Derivate der eingespritzten Metallverbindungen. Zeller verwendet neuerdings Arsenpasten in Kombination mit Kieselsäure zur Behandlung äusserer Geschwülste, wie auch Nakasilicium intern, allerdings ohne sichtbare Erfolge, eine Zeitlang verwendet wurde. Gaylord und Harvey beschäftigten sich damit, Schilddrüsentumoren bei Fischen und zwar bei Salmoniden zu beobachten, während sie verschiedene Substanzen dem Wasser zusetzten, in dem sich die erkrankten Tiere aufhielten. Sie fanden Quecksilber in einer Verdünnung 1:4000000, Arsen in einer Verdünnung 1:3000000, sowie Jod als Lugolsche Lösung dahingehend wirksam, dass die genannten Tumoren vollständig verschwanden, Schilddrüsengewebe wieder normal wurde, Kolloid wieder hergestellt wurde und eine erhebliche Besserung im Allgemeinbefinden der Tiere sich einstellte. Kausch, der intravenöse Kollargolinjektionen bei Sepsis und inoperablen Karzinomen anwendete, sah lebhafte allgemeine und lokale Reaktionen ohne wesentliche Heilwirkung. Löb und Fleischer fanden im Tierexperiment bei Mäusetumoren kolloidales Kupfer und Platin von Erfolg, besonders bei intravenöser Einverleibung; nebenbei machten sie Versuche mit Kasein, Nukleoproteiden und Blutegelextrakt, fanden jedoch bei ersteren Lebernekrosen. Spude wendet bei einem Gesichtskarzinom in der Peripherie des Tumors Injektionen von feinst pulverisiertem Eisenoxyduloxyd an bei gleichzeitiger Behandlung mit dem Wechselstrommagnet und subkutan Arsenbehandlung. Bräunstein erzielt mit intravenösen Injektionen kolloidalen Selens und gleichzeitiger Verabfolgung von Methylenblau per os und per rectum Besserung, jedoch keine Heilung maligner Geschwülste. Lewin verwendet Goldsalze, Franz Stroné findet, dass Chinin auf oberflächliche Epitheliome eine elektive Wirkung auszuüben vermag, indem es Krebsgewebe zu zerstören und oberflächliche, weiche Hautkrebse zu heilen vermag. Die von Beard (Edinburg) angegebene Trypsinbehandlung inoperabler Karzinome wurde vom Chirurgen des New Yorker Krebshospitals Bambridge nachgeprüft und endete mit einer grossen Enttäuschung. Vor allem haften dieser Methode nicht zu unterschätzende Gefahren an, indem Trypsin die Tendenz hat, jedes Körpergewebe anzugreifen und indem durch allzuraschen Geschwulstzerfall eine Ueberschwemmung des Organismus mit Toxinen den Exitus beschleunigen kann. Abgesehen davon ist die Schmerzhaftigkeit der Injektionen und Abszessbildung an der Injektionsstelle nicht zu vermeiden. Goldmann versucht durch Applikation von Ehrlichs Ikterogen die Entwicklung von Tumoren zu hemmen. Auch die mit Ikterogen behandelten Geschwülste zeigen in ihrem Innern raschen Zerfall, mit Gallenfarbstoff tingierte Hohlräume und ikterisch gefärbte Makrophagen. Im allgemeinen kann man auch bei diesen Erperimenten, die durchweg an Mäusetumoren ausgeführt wurden und den deutlichsten Erfolg bei Chondromen zeigten, als Arsenwirkung auffassen. Pyrogallol nach von Stein soll innerlich gegeben bei Krebs bemerkenswerte Erfolge haben, ebenso Jodkali in Form von Klysmen nach Michailov besonders bei Karzinomen des Intestinaltraktes anzuwenden. Schliesslich sei noch der direkten Behandlung von Karzinomen mit Formalin, Chlorzink, Resorzin und Benzoesäure gedacht. In letzter Zeit führten Werner und Exner das Cholin in die Therapie des Krebses ein von der Voraussetzung ausgehend, dass diese Substanz die Strahlentherapie auf chemischem Wege nachahmen soll. Es wird als borsaures Cholin (Enzytol) in 10proz. Lösung subkutan in zweitägigen Intervallen in Dosen von 5 g injiziert. Nach Simons Beobachtungen tritt unmittelbar, oft sogar während der Injektion Tränenträufeln, Speichelfluss und Erbrechen auf bei gleichzeitiger Hyperämie des Gesichts und Zähneklappern. Die intrakutane Einverleibung ist schmerzhaft. Werner verwendet intravenöse Injektion sogar grösserer Dosen mit ermutigendem Erfolge. Wichtig sind noch Versuche, die mit Toxinen verschiedener Herkunft gemacht wurden. So vor allem mit Bakterientoxinen, Streptokokken und Prodigiosustoxin von Coley, mit denen besonders bei Sarkomen komplette Heilung erzielt werden soll. Auch Schlangen- und Bienengift wurde zu gleichem Zwecke, jedoch mit weniger Erfolg angewandt. Man darf nicht vergessen, dass bereits in unseren alten chirur-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gischen Spitälern beobachtet wurde, dass Erysipele, die sich über Karzinome ausbreiteten, Rückgang, ja Heilung des Karzinoms verursacht haben sollen, wobei sich einem besonders durch die Ansicht R. Schmidts, dass Karzinomkranke nur selten exanthemische Infektionskrankheiten überstanden haben, die Ansicht aufdrängt, dass einerseits die Toxine der Erysipelkokken direkt tumorzerstörend wirken, andrerseits im Ueberstehen solcher Infektionskrankheiten eine gewisse Immunität gegen Neoplasmen zurückbleibt. Ob die gehäufte Bildung von Antikörpern gegen eine oder mehrere Infektionskrankheiten nicht eine dauernde wesentliche Festigung des Organismus bedeutet, das Nichtüberstehen von Infektionen, ergo die geringe Antikörperbildung im jugendlichen Alter späterhin einen leichteren Kampf der Krebszelle gegen die unvorbereiteten Körpersäfte bedeutet, bleibt dahingestellt. Das würde natürlich nicht hindern, dass hin und wieder auch im jugendlichen Alter dasselbe Missverhältnis zwischen Angreifer und Verteidiger bestehen kann. Das Heilverfahren des französischen Chirurgen Doyen, basierend auf Immunisierung mit dem von ihm gefundenen Mikrococcus neoformans, sowie das Verfahren O. Schmidts, der von ähnlichen Gedanken ausgehend ausser dem oben genannten Mikroorganismus Sporen von Mucor racemosus zur aktiven Immunisierung verwendet (Antimeristem), ist heute wohl bereits ganz verlassen. Auch Versuche mit Blastomyzetenkulturen versagten.

Grosses Interesse erregten in letzter Zeit sowohl vom theoretischen wie praktischen Standpunkte aus, die Versuche einer direkten aktiven und passiven Immunisierung gegen Tumoren mittels arteigenem Tumormaterial. Bergell und von Leyden berichten im Jahre 1907 über ein Ferment im Presssafte von Kaninchenleber, das in Krebsgewebe injiziert, weitgehenden Zerfall der Tumoren unter dem Bilde einer enzymatischen Auflösung des Tumorgewebes zur Folge hatte. Sie sahen in dem ungehinderten Wachstum bösartiger Geschwülste einen Ausdruck dafür, dass im Körper ein ungenügender Fermentgehalt oder Mangel jedweden derartigen Fermentes bestehe. Bergell und Sticker finden dementsprechend bei Mäusekarzinomen und Hundesarkomen weitgehenden Zerfall der Tumoren sowie Nekrose und Resorption nach Injektion von Leberferment, d. h. richtiger Leberautolysat. C. Lewin berichtet 1912 ebenfalls über Versuche, die er an Mäusen ausgeführt hat und deren Resultat ergab, dass Injektion von Tumorautolysat Wachstumsstillstand, Verkleinerung und zuletzt Verschwinden der Mäusetumoren zur Folge hatte. Er erwähnt bereits die besten Erfolge bei Verwendung vom eigenen Tumormaterial und empfiehlt operativ entferntes Tumormaterial zur Verwendung bei Patienten zwecks Rezidivverhütung. Lewin und Meidner gehen weiter, indem sie nach intraperitonealer Injektion von Tumormaterial artgleicher Tiere eine Milzexstirpation vornehmen und durch Injektion solcher Milzextrakte tumorkranke Tiere heilen. Die subkutane Einverleibung des Tumormaterials stand an Wirksamkeit hinter der intraperitonealen zurück. Blumenthal berichtet schon im Verein mit Leyden vor Jahren über Versuche am Menschen, denen sie tumoreigenes Material eingespritzt und positive Resultate erhalten haben. Blumenthal verwendet 25 g Tumor auf 100 ccm chloroformhaltigen Wassers und spritzt ein bis drei Tage altes Autolysat ein, worauf er acht bis vierzehn Tage darauf die Tumoren auf ein Drittel ihres Volumens zurückgehen sieht. Graff und Ranzi widerlegten die Angaben Uhlenhuths, Handels und Staffenhagens, welche nach Radikaloperation eines Tumors die Möglichkeit einer Neuimpfung leugneten, während eine solche nach teilweiser Entfernung eines Tumors gelänge, durch eigene Versuche, denen sie Beobachtungen anfügen über Autoimmunisierung am Menschen durch subkutane Injektion von Geschwulstmaterial. Alle Patienten litten an einer oder mehreren Rezidiven. Verwendet wurden Kochsalzextrakte des mit Hilfe der Buchnerschen Presse hergestellten Presssaftes. Ein günstiger Einfluss dieser Therapie ist nach Angabe dieser Autoren unverkennbar. Ein Kranker bleibt sogar, nachdem sein Sarkom seit 1901 jedes zweite Jahr rezidivierte, seit den Injektionen rezidivfrei. Auch andere Fälle von zwei bis vierjähriger Rezidivfreiheit werden berichtet. Beide Autoren er-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

mahnen, die Wucherungsfähigkeit des einzuverleibenden Materials zu vernichten, da sonst Impftumoren an der Injektionsstelle möglich sind. Nach dem Vorgange Blumenthals richten sich Delbet und Rovsing. Nach der Mitteilung Stammlers auf dem Chirurgenkongress 1913 geht hervor, dass auch kleine Mengen Autolysats genügen (bei Exstirpation nur einer Drüse), um gute Erfolge zu erzielen. Lunkenbein, der zuerst die gleiche Technik der Autolysatbereitung und Subkutaninjektion verwendete, ging als erster zur intravenösen Injektion über, um damit seinem Bericht zufolge recht gute Erfolge zu erzielen. Nach ihm sind frische Autolysate wirksamer als alte, wiewohl dieselben wochenlang auf Eis konservierbar sind. Alle Autoren stimmen darin überein, dass Autolysate des eigenen Tumors an Wirksamkeit die Autolysate fremder Tumoren übertreffen. A. Pinkus berichtet bei Verwendung von Autolysaten in Chloroformwasser über wenig ermutigende Resultate, indem in einem der Fälle bereits ein halbes Jahr später ein neuer Tumor vorhanden war. Extrakt von Kalbsthymus in die Tumorperipherie injiziert, bewirkte wohl Nekrose von Tumorpartien, wogegen aber die Tumoren an anderen Stellen wieder weiterwucherten. Bier berichtet 1907 über Versuche der Beeinflussung bösartiger Geschwülste durch Einspritzen artfremden Blutes. Er beobachtet im Tumor Nekrosen, Zerfall und Rückbildung. Hirschfeld lässt zuerst Blutserum Gesunder, dann Blutserum tumorkranker Tiere auf Tumoremulsion einwirken, um damit Mäuse und Ratten zu impfen. Dermassen geimpften Tieren wurde nun Tumormaterial einverleibt. Der Erfolg war der, dass bei den Tieren, die mit Normalserum-Tumoremulsion vorbehandelt worden waren, eine viel geringere Impfausbeute zustande kam, als bei den mit Tumorserum-Geschwulstemulsion geimpften Versuchstieren. Krokiewicz behandelte zehn Fälle von Magenkarzinom, zwei von Uterus- und zwei Fälle von Mammakarzinom mit normalem Menschenblut. Er entnimmt aus der Vena mediana 6 ccm Blut und injiziert dasselbe sofort subkutan. Nach sechs bis acht Tagen Wiederholung des Vorganges. Ein Kranker kollabierte am dritten Tage. Bei einem anderen beschreibt er nach der fünften Einspritzung Hämaturie und Hämoglobinurie. Erfolge beschreibt er nicht.

Gehen wir nun auf unsere eigenen Versuche der Autolysattherapie maligner Geschwülste ein, so sei uns noch vorerst erlaubt, die Art und Weise der Bereitung der Autolysate zu schildern, da sie in nicht unwesentlichen Punkten von den bisher üblichen Methoden abweicht und wir auch mit verschieden bereiteten Autolysaten verschiedene Erfahrungen machten.

In der Bereitung der ersten Autolysate folgten wir den Vorschriften Rovsings und Lunkenbeins, verwendeten physiologische Kochsalzlösung, zerkleinerten den Tumor mechanisch, liessen ihn 3 Tage im Eisschrank autolysieren und filtrierten dann durch Papierfilter, später eine Zeitlang durch Bukalfilter, wobei wir uns aber ausserdem bei Bereitung der Extrakte möglichst vor Infektion des Injektionsmaterials zu schützen trachteten. Endlich wurden sie noch pasteurisiert (56°), auf das spezifische Gewicht von 1009 gebracht und in Mengen von 2—20 ccm verabfolgt. Bei Befolgung dieser Vorschriften zeigte sich nun, dass das spezifische Gewicht der gewonnenen Autolysate grossen Schwankungen unterliegt (1005—1032) und dass beim Pasteurisieren die Autolysate sich bisweilen milchig trübten, welcher Umstand die Folge einer Koagulation des Eiweisses infolge schwach saurer Reaktion war. Wir griffen infolge dieses Umstandes zu dem Auskunftsmittel, an Stelle der physio-

Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

logischen Kochsalzlösung 0,5proz. Sodalösung zu verwenden. Ausserdem waren wir wegen der häufigen Infektion der Autolysate genötigt, Chloroform zur Unterschichtung zu verwenden, worauf sich aber zeigte, dass die allerdings ziemlich eiweissreichen Autolysate zwar steril, aber viel weniger wirksam waren, ja einige in grössten Dosen intravenös verabreicht gar keine subjektiven und objektiven Reaktionen auslösten, wie ja auch Kaschivabara über den Einfluss von Säuren und Alkalien, sowie verschiedener Antiseptika auf die Autolyse Aehnliches berichtet. Nach ihm bleiben bei der Autolyse die mit gesättigtem Chloroformwasser angesetzten Organextrakte wohl auch bei alkalischer Reaktion völlig steril, doch wird die Autolyse bei 0,2—0,5proz. Sodalösung fast gänzlich aufgehoben. Wir schalteten nun die Hemmung der Autolyse durch Chloroform und Sodalösung aus, indem wir wieder zur physiologischen Kochsalzlösung zurückgekehrt sind und auf den Zusatz von Antisepticis verzichten, dafür aber von hausaus mit allen Kautelen der Asepsis vorgehen. Der Tumor wird von der Operation weg steril verpackt, dann mechanisch zerkleinert und in der 4—5fachen Menge steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Um eventuell Luftkeime abzutöten wird dann die Aufschwemmung durch eine Stunde im Wasserbade auf 52° erhitzt. Die Aufschwemmung lassen wir nun 3 Tage bei Zimmertemperatur autolysieren und filtrieren sie dann durch dichte sterilisierte Papierfilter. Die so gewonnenen Autolysate sind wasserklare, leicht gelbliche Flüssigkeiten von leichter Opaleszenz, deren spezifisches Gewicht meist zwischen 1005—1012 liegt. Sie geben eine ziemlich starke Trichloressigsäurefällung und eine schwache Ferrozyankaliumreaktion. Die Reaktion ist meist neutral oder sehr schwach sauer. Durch Zusatz einiger Tropfen 0,5proz. Sodalösung werden sie schwach alkalisch gemacht und sodann noch einmal durch eine Stunde auf 52° erhitzt. Sind die angelegten Kulturen alle steril, dann füllen wir das Autolysat in Dosen von 1—20 ccm in Glasfläschchen ab, die sofort zugeschmolzen und dann in den Eisschrank gestellt werden.

Bei Sichtung des uns zur Verfügung gestandenen Materiales sei gleich eingangs erwähnt, dass sämtliche Fälle inoperable oder wenigstens nicht radikal operierte Fälle waren, wobei wir auch hie und da Gelegenheit hatten, Patienten mit tumoreigenem Material zu behandeln und gerade diese Fälle in den weitaus vorgeschrittensten Stadien. Das operativ gewonnene Karzinommaterial überliess uns in entgegenkommendster Weise die II. chirurgische Klinik des Hofrates Professor Hochenegg. Besonders bemerkt sei noch, dass das zur Behandlung verwendete Material fast ausschliesslich aus Mammakarzinom bestand, während die behandelten Fälle Magen-, Darm-, Uterus-, Mamma- und Nierenkarzinome betrafen. Ein zur Behandlung gelangtes Sarkom, ein Hypernephrom und ein Mammakarzinom konnten mit eigenem Tumormaterial behandelt werden.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:31 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Im folgenden sei über die bemerkenswertesten Fälle kurz berichtet.

1. Patientin A. W. bemerkte im August 1913 zum ersten Male eine haselnussgrosse Geschwulst unter der rechten Brustwarze, die sich in wenigen Monaten vergrösserte und im Januar 1914 als derbe Geschwulst die ganze rechte Brust ergriffen hatte. Die Haut darüber war blauschwarz verfärbt und die Geschwulst selbst schmerzhaft. Am 27. 2. wurde sie an der II. chirurgischen Klinik von Dozent Dr. Finsterer operiert. Der Tumor wurde uns zur Autolysatbereitung überlassen.

Aus dem Status sei hervorgehoben, dass sich in der Fossa supraclavicularis dextra nebst kleineren harten Drüsen ein grösseres $3^1/_2 : 2$ cm betragendes Drüsenpaket tasten liess, das fest mit der Unterlage verwachsen, völlig unbeweglich war und wegen der darunter liegenden grossen Gefässstämme der Operation wahrscheinlich unzugänglich gewesen wäre. Unter die Klavikula war der Tumor nicht abzugrenzen.

Auch in der linken Fossa supraclavicularis bestanden haselnussgrosse derbe Drüsen. Rechterseits an der Basis schlechtere Verschieblichkeit; überall rauhes Atmen. Sichere Anhaltspunkte für eine Lungen- oder Pleurametastase sind nicht gegeben. Die Leber bis ein Querfinger unter den Nabel reichend, uneben, höckerig und von harter Konsistenz. Die Milz eben unter dem Rippenbogen palpabel. Aus dem Harnbefund sprachen die zunehmende Urobilin- und Urobilinogenreaktion nebst dem erwähnten Palpationsbefunde für die Wahrscheinlichkeit metastatischer Prozesse in der Leber. Die Patientin, im allgemeinen stark kachektisch, zeigt in ihrem Blutbefund ausser einer geringgradigen Leukozytose (13000) und einer unbeträchtlichen Verminderung der roten Blutkörperchen (4200000) nichts Besonderes.

Patientin konnte infolge Verjauchung des Tumors nur mit geringem eigenen Material behandelt werden, das mit Chloroform und 0,5proz. Sodalösung bereitet wurde.

Die Reaktion des Autolysates war basisch, die Essigsäurefällung stark positiv, die Ferrozyankalifällung positiv, das spezifische Gewicht 1011.

Die erste Injektion, 2,5 ccm intravenös, wurde von einer Temperatursteigerung von 36,0 auf 37,3 beantwortet und hatte kein wesentliches Unbehagen im Gefolge.

Die zweite Injektion, 5,0 ccm intravenös in Begleitung von 0,25 g Coffeini natr. benz., verursachte unter Schüttelfrösten und intensivem Kältegefühl Tachykardie und Schmerzen in der Narbe und in der Oberbauchgegend, Temperatursteigerung auf 38,3.

Die folgenden Autolysate (Protokoll Autolysat R), welche ebenfalls von einem Mammakarzinom herrührten, jedoch nicht mehr von ihrem eigenen Tumor stammten, wurden ebenfalls mit Chloroform und Toluol steril gehalten und waren in 0,5proz. Sodalösung bereitet. Trotz Steigens der Injektionen auf 10 ccm und 15 ccm waren unangenehme subjektive Gefühle von der früheren Intensität nicht mehr zu verzeichnen. Die Temperatur stieg durchschnittlich nicht mehr über 37,2. Nach den Injektionen fühlt sich die Patientin matt und schläfrig und verfällt meist in stundenlangen tiefen Schlaf. Nach der zweiten Injektion vom 16. 3. 1914 war der Drüsentumor in der rechten Supraklavikulargrube nach unten hin deutlich abzugrenzen, war allseits kleiner und härter geworden. Der Patientin wird in der Zwischenzeit aus unten anzuführenden Gründen $^1/_2$ ccm Adrenalin 1 : 1000 injiziert. Am 22. 3. wurde Patientin zum ersten Male mit fremdem Autolysat behandelt, reagierte mit kurzem Schüttelfrost und Kältegefühl, um sich nach 2 Stunden wieder vollkommen wohl zu fühlen. Die folgenden Autolysatinjektionen, deren im ganzen 8 vorgenommen werden konnten, wurden ohne besondere Sensation vertragen. Das supraklavikulare rechtsseitige Drüsenpaket wird bis auf einen daumendicken, sehr harten Strang verkleinert und auch die übrigen Drüsen gehen wesentlich zurück. Völlig unverändert blieb der Leberbefund und, was wir hier wie bei anderen Patienten hervorheben, der Blutbefund.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Eine Herabminderung der Resistenzfähigkeit der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen liess sich nicht nachweisen. Die Patientin, die sich infolge rascher Besserung des Allgemeinbefindens und glatter Heilung der Operationsnarbe nicht zurückhalten liess, verliess trotz Widerratens die Klinik.

2. Patient A. S. bemerkte vor $1^1/_2$ Jahren Blut im Stuhl. Bei der Aufnahme in unsere Klinik wurde ein Rektumkarzinom diagnostiziert, das am 10. 10. 1912 zur Operation gelangte. Vor der Operation hatte sich der Zustand zeitweiliger Stuhlverstopfung zum vollständigen Darmverschluss komplettiert. Hochgradige Steifung und Auftreibung des Bauches, Ausbleiben von Stuhl und Winden, fortwährendes Erbrechen.

An der Klinik Hofrat v. Eiselsberg wurde nun wegen vollständiger Einmauerung des Rektums und Uebergreifens auf das Sigmoideum von einer Radikaloperation Abstand genommen und da nicht einmal die Möglichkeit bestand, die Flexura sigmoidea vorzulegen, zur Cöcostomie geschritten, die wegen Fixation auch dieses Darmteiles nicht in typischer Weise vorgenommen werden konnte. Der Lokalbefund vom 16. 3. 1914 ergab, dass das Eindringen des Fingers ins Rektum nur bis höchstens 6—7 cm gelang, dann ein derber, von allen Seiten vordringender Tumor ein weiteres Lumen gegen das obere Rektum überhaupt nicht tasten liess. Die Gegend des Perineums und Anus ist vorgetrieben und hart.

Patient leidet an einer vollständigen Incontinentia urinae. Der Stuhl geht durch den Anus praeternaturalis ab, während das Rektum auch nicht die geringste Menge Fäkalien passierte. Infolge der heftigen Schmerzen im Kreuz und im Perineum kann Patient nicht sitzen. Das Gehen ist durch hochgradige motorische Schwäche des linken Beines sehr stark beeinträchtigt. Die früher genannten Schmerzen strahlen lebhaft in das linke Bein aus. Appetit äusserst gering, es besteht Ekel vor Fleisch. Im letzten Monat Gewichtsabnahme um 3 kg. Die genaue neurologische Untersuchung ergibt rechterseits eine bessere Funktion des Muse. peroneus und tibialis als links, dementsprechend fehlt der linksseitige Achillessehnenreflex, während rechts eine Spur vorhanden ist. Sensibilitätsstörungen am Perineum, am Genitale und im Bereiche der hinteren Gebiete des Ober- und Unterschenkels stärker als in den vorderen. Patellarreflex beiderseits abgeschwächt. Dementsprechend besteht eine Beeinflussung vom vierten Lumbalsegment abwärts; die Sakralsegmente und der Conus erscheinen links mehr betroffen als rechts.

Zur Verwendung kamen die Mammakarzinomautolysate D, R, F, T, K, XVII. Davon waren D, R, F und K mit Chloroform und 0,5proz. Sodalösung bereitet. T und XVII ohne Chloroform. Reaktion bei allen alkalisch. Essigsäurefällung bei allen positiv. Ferrozyankaliprobe bei T negativ. Spezifisches Gewicht zwischen 1009 bis 1020 schwankend.

17. 3. Bereits auf die erste Injektion D 2,3 ccm + Adrenalin 0,0005 reagierte Patient mit den heftigsten Schmerzen in der Zirkumanalgegend und im Unterbauche. Kein Schüttelfrost, keine Temperatursteigerung.

20. 3. Subkutane Injektion von R 7,5 ccm + Adrenalin 0,0005. Dieselben Erscheinungen.

28. 3. Subkutane Injektion von R 15,0 ccm + Coffeini natr. benz. 0,25. Patient reagiert mit grosser Schläfrigkeit. In der Nacht wird er von den heftigsten Schmerzen befallen, die wieder im Unterbauch und in der Zirkumanalgegend lokalisiert sind und in das linke Bein ausstrahlen.

29. 3. Heftige Schmerzen im linken Bein.

1. 4. Subkutane Injektion von Autolysat F. 10,0 ccm + Autolysat D. 7,5 ccm + Coffeini natr. benz. 0,25. 1 Stunde nachher Schmerzen grösster Intensität zirkumanal und im Unterbauch. Temperatursteigerung auf 37,8, später auf 39,1; am nächsten Tage nochmalige Steigerung auf 38,5. Die Schmerzen waren derart unerträglich, dass

Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

wir zu Morphin und Modiskopinjektionen greifen mussten. An Stelle der Schmerzen im Fusse stellt sich ausgesprochenes Vertaubungsgefühl ein.

4. 4. Die Prüfung der Sensibilität des linken Beines ergibt Herabsetzung des Temperaturgefühls in der ganzen Extremität, ebenso des taktilen und des Schmerzgefühls, an Planta und am Dorsum pedis vollständig fehlend. Im Allgemeinen war die Beugeseite stärker betroffen als die Streckseite. Auffallend war die schnelle Zunahme des Vertaubungsgefühles, der taktilen und thermischen Sensibilitätsstörungen unmittelbar im Anschlusse an die Autolysatinjektion, ein Umstand, der wohl nur einer momentanen Grössenzunahme des Tumors, wahrscheinlich Hyperämie, zuzuschreiben sein dürfte und dies um so mehr, als sich gradatim der Zustand in den nächsten Tagen wieder besserte, der Status quo ante nicht nur wieder erreicht, sondern sogar weitgehend verbessert wurde.

Die Sensibilität bis auf einen schmalen Streifen an der Beugeseite normal. Die Zehen und die Planta pedis noch im Zustande der Hyposensibilität. Wesentlich überraschend kam uns jedoch der Umstand, dass der Patient nunmehr spontan urinieren konnte, stundenlang im Bette oder im Lehnstuhl zu sitzen vermochte und die Gebrauchsfähigkeit der linken unteren Extremität sich soweit gebessert hatte, dass der Patient, der vor der Behandlung bettlägerig war, nun ohne Hilfe und ohne Stock umhergehen konnte. Am meisten überraschte es uns jedoch, das er durch sein vorher vermauertes Rektum anfangs jauchende Flüssigkeit später ganz normalen Stuhl abzugeben imstande war. Der nunmehrige Rektalbefund ergab eine weite Ampulle. Der Finger konnte gegen das obere Rektum vordringen und jetzt ein deutliches Lumen tasten; doch war der Tumor besonders hinten oben nicht deutlich abgrenzbar und leicht blutend.

20. 4. Aus später anzuführenden Gründen verabfolgten wir dem Patienten eine intravenöse Injektion von 5 ccm Elektroselen und subkutan 7,5 ccm Autolysat F. Nach einer halben Stunde trat ein durch 30 Minuten anhaltender Schüttelfrost auf, darnach Erbrechen und Abgang von grossen Mengen Stuhles per Rektum, kurzdauernde Benommenheit, nach 3 Stunden langsame Erholung.

28. 4. Wiederholung der Autolysatinjektion mit 3 ccm Elektroselen ergab nebst denselben oben geschilderten Symptomen auffallende Schmerzen in der Analgegend, darnach Wohlbefinden. Patient wird beim Aufsitzen nicht mehr von den früheren Schmerzen geplagt, kann auf harter Unterlage sitzen und demonstriert unaufgefordert im Bette, wie leicht er das linke Bein bewegen könne.

Vom 30. 4. bis 3. 5. täglich vergleichshalber 3 ccm Elektroselen allein intravenös injiziert.

Von nun ab wieder Kombination mit Autolysat, meist von Schmerzreaktion in der Perinealgegend gefolgt.

18. 5. Patient bekommt frisches Autolysat XVII in der Dosis 5,0 ccm subkutan. Unter Fiebererscheinung tritt eine so furchtbare Schmerzreaktion auf, dass Pantoponinjektionen die rasenden Schmerzen nur auf kurze Zeit zu lindern vermögen. Dabei erfolgt Abgang von jauchiger Flüssigkeit aus dem Rektum.

21. 5. Die Rektaluntersuchung ergibt die früher harte Einscheidung und Infiltration des Rektums und der Perinealgegend fast völlig verschwunden; die Schleimhaut des Rektums, soweit sie tastbar, überall leicht verschieblich; vom eigentlichen Tumor nur der untere wallartige Rand zu erreichen; auf eine jauchende Fläche stösst der palpierende Finger nicht; die Perinealgegend jetzt weich, von einer Vorwölbung nichts mehr zu erkennen.

23. 5. Auf weitere Autolysatverabreichung ohne Selen, Autolysat XVII. 8,0 ccm subkutan, neuerdings furchtbare Schmerzen im Mastdarm. Nach einigen Stunden Anstieg der Temperatur auf 39,2, Puls 140, aber voll, rhythmisch und äqual. Die Reaktion dauert diesmal fast 24 Stunden.

Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Der neurologische Befund bezüglich der Tumordrucksymptome ergibt, dass die hypästhetischen Zonen wesentlich zurückgegangen sind, auch die Anästhesie des Skrotums und des Perineums einer Hyperästhesie Platz gemacht haben, Kremaster- und Achillessehnenreflex linkerseits noch nicht auslösbar, Patellarsehnenreflex deutlicher als früher. Professor J. Fuchs, den wir ersuchten die Untersuchung vorzunehmen, konnte sich selbst von der Besserung überzeugen.

25. 5. Patient verlässt gebessert die Klinik mit dem Auftrage, nach Ablauf eines Monats sich wieder einzufinden.

Während des ganzen Verlaufes besserte sich der Appetit wesentlich. Der Ekel vor Fleisch verschwand, zeitweise trat sogar Heisshunger auf. Das Körpergewicht des Patienten zeigte beim Austritt eine Zunahme von $3^1/_2$ kg, wobei er nach den Injektionen abnahm, um dann wieder zuzunehmen. Im Blut zeigte sich vor der Autolysatbehandlung eine geringe Leukozytose (18000), nach derselben betrug die Zahl 8000, bei sonst gleichbleibendem leicht anämischem Blutbilde. Die Resistenzfähigkeit der Erythrozyten ebenfalls nicht beeinflusst.

3. Patientin E. D. wurde im Februar 1914 wegen Leukaemia lymphatica an unserer Klinik aufgenommen. Seit etwa $^3/_4$ Jahren krank, wies sie vielfache Drüsenpakete am Halse beiderseits und in der Axilla auf. Das Abdomen von vielfachen hügeligen mässig derben Tumoren eingenommen. Dabei bestand ein Milztumor, Lebertumor und Oedeme an beiden Fussrücken, die sich nach Umhergehen wesentlich steigerten. Diarrhoen dürften im Zusammenhang mit feinschlägigem Tremor, Neigung zu Schweissen, Exophthalmus auf einen Hyperthyreoidismus zurückzuführen sein. Links vom Sternum deutliche Dämpfung, über dem linken Oberlappen abgeschwächtes Atmen, systolisches lautes Geräusch über der Pulmonalis, nicht tastbar, sowie Dämpfung der Wirbelsäule bis zum VI. Brustwirbel liessen mediastinale Drüsenvergrösserungen vermuten. Bestätigung durch das Röntgenbild. Weiter besteht Stridor. Die Temperatur ist subfebril zwischen 37,3—37,6. Der Blutbefund vom 22. 2. ergibt: Erythrozyten 4500000, Leukozyten 222000, bei 93,8 pCt. Lymphozyten, 4,0 pCt. Neutrophilen, 2,0 pCt. Mononukleären, 0,2 pCt. Eosinophilen, unter 900 gezählten Leukozyten. Die Zahl der Lymphozyten in 1 cmm beträgt 206460.

Im Harn Spuren von Eiweiss. Vermehrung von Indikan, sonst negativer Befund.

Aus den linksseitigen Axillardrüsen, die an der Klinik Hochenegg von Dozent P. Finsterer für unsere Zwecke exstirpiert wurden, wurde ein Autolysat bereitet. Die Drüsen wurden mechanisch zerkleinert und dann in einer Achatschale mit sterilem Quarzsand zerrieben. Der Detritus wurde dann in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und in gewohnter Weise weiter behandelt. Nach Abheilen der Operationswunde wurde in rascher Aufeinanderfolge 2,5 und 5,0 ccm Autolysat subkutan injiziert. Die höchste Temperatur betrug 37,9, Spannung ohne wesentliche Schmerzen im ganzen Abdomen.

7. 3. Nach der dritten Injektion von 7,5 ccm Autolysat hat Patientin die Temperatur von 37° nicht mehr überschritten. Die Leukozytenzählung ergibt eine Abnahme auf 175000.

9. 3. Injektion von 10,0 ccm Autolysat subkutan. Einen Tag darnach wesentlich geringere Spannung im Abdomen. Empfindlichkeit besteht höchstens noch in der rechten Unterbauchgegend. Infolge der verminderten abdominalen Spannung wesentlich leichtere Beweglichkeit. Die Patientin, die sich vorher nur allmählich aufrichten konnte, kann jetzt rasch auf einen Stuhl steigen, was ihr früher unmöglich war, sie kann sich jetzt auch selbst die Schuhe zuschnüren. Die Oedeme an den Beinen sind bedeutend zurückgegangen.

13. 3. Auf 20 ccm Autolysat ziehende Schmerzen im ganzen Abdomen und leichte Dyspnoe. In der Nacht gestörter Schlaf.

15. 3. Zahl der Leukozyten 160000.

Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

18. 3. Letzte der vorhandenen Injektionen 18,0 ccm Autolysat subkutan.

20. 3. Zahl der Leukozyten 150000.

22. 3. Der Blutbefund ergibt: Zahl der Erythrozyten 3600000, Zahl der Leukozyten 148200, dabei 96 pCt. Lymphozyten.

Von nun an musste, da uns das Injektionsmaterial ausgegangen war, die Röntgenbestrahlung eintreten, die in 5 Touren vorgenommen, die Leukozytenzahl auf 139000; später auf 80700 herabdrückte.

Während der Autolysatbehandlung gingen die Leukozyten um 74000 zurück. Es verschwand das Oedem an den Beinen vollkommen, die Mattigkeit wich einer völlig normalen Agilität, die Erscheinungen der Stenose des linken Bronchus und der Arteria pulmonalis waren verschwunden. Das Abdomen und der Bauchumfang hatten bedeutend abgenommen. Nach jeder Injektion konnte man ein Grösserwerden der Hals- und Axillardrüsen, sowie eine Zunahme der intraabdominalen Spannung konstatieren; am Tage nach der Injektion das Gegenteil, so dass Patientin auch objektiv in jeder Hinsicht gebessert der Röntgenbestrahlung übergeben wird. Derzeit ist Patientin fähig, 2—3stündige Märsche ohne Ermüdung zurückzulegen, wobei besonders die früher beklagten Oedeme an den Beinen nicht mehr auftreten.

4. Bei Patientin A. T. liessen wir im Februar 1914 wegen Verdacht eines karzinomatös degenerierten Ulcus pylori die Laparotomie vornehmen. Doz. Dr. Finsterer resezierte nach Bestätigung der Diagnose den Pylorusanteil des Magens mit den regionären Lymphdrüsen, in denen jedoch noch keine Metastasen gefunden werden konnten. Auch in der Leber soweit sichtbar keine Metastasen. 14 Tage nach der Operation versuchten wir nach Rücktransferierung der Patientin zwecks eventueller Verhinderung oder Rückbildung von Rezidiven oder Metastasen in Ermangelung eigener Tumorautolysate Injektionen von Mammakarzinomautolysat D, F und R und zwar je 7,5 ccm. Die Patientin fühlte sich nach den Injektionen meist matt, bekam Schmerzsensationen um den Nabel herum und hatte Temperatursteigerungen bis 37,3 zu verzeichnen. Während wir nun bei allen übrigen Patienten bei wiederholt vorgenommenen Harnuntersuchungen niemals eine Aldehydreaktion auftreten sahen, stieg nun die schwach positive Reaktion nach der ersten Autolysatinjektion innerhalb eines Tages auf das zehnfache an, wobei der Blutbefund stets unverändert über 5000000 Erythrozyten, 11000 Leukozyten, Sahli 60 HB aufwies, ohne Besonderheiten im Färbepräparat. Diese Aldehydreaktion brachte uns auf die Idee, dass gleichwie die Schmerzen in den Tumoren der gespritzten Patientin, der Grössenzunahme der Drüsen im Falle E. D., die Zunahme der Drucksymptome im Falle A. S. auf die Nervenwurzeln auch diese gesteigerte Aldehydreaktion der Ausdruck einer akuten Hyperämie der metastatisch erkrankten Leber sei. Palpatorisch liess sich nie etwas nachweisen; nur Schmerzhaftigkeit entlang des tastbaren Leberrandes. Nach weiteren Autolysatinjektionen alsbald vollkommenes Wohlbefinden, langsames Abklingen der Aldehydreaktion. Im Juni befindet sich nach Bericht ihres Bruders die Patientin völlig wohl.

5. Patient L. H. Sarkomatose der rechten Lunge mit Bildung eines reichlichen Exsudates. Dämpfung rechterseits über der ganzen Lunge. Bis Mitte der Skapula lautes Bronchialatmen, von da abwärts völlig aufgehobenes Atmen. In der rechten Fossa supraclavicularis eine grosse harte Drüse. Die Leber hart und bis unter den Nabel reichend. Aussehen anämisch-zyanotisch. Tachykardie, vikariierendes Emphysem der rechten Lunge. Schluckbeschwerden, Stridor, Dyspnoe, Tachypnoe. Schmerzen in der rechten unteren Thoraxpartie hauptsächlich abends und in der Nacht.

9. 6. Exstirpation der wallnussgrossen Drüsenmetastase in der rechten Supraklavikulargrube und Bereitung eines Autolysates mit physiologischer Kochsalzlösung ohne Chloroformzusatz.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

14. 6. 12 Uhr mittags. Intravenöse Injektion von 2,5 ccm Autolysat + Coffeini natr. benz. 0,25. Nach 15 Minuten plötzlich einsetzender Schüttelfrost, starke Zyanose, heftige Dyspnoe, keuchender Atem. Patient bekommt sofort Sauerstoff und 2 Koffeininjektionen à 0,25 Coff. natr. benz. Der Schüttelfrost klingt nach einer halben Stunde langsam ab, die Zyanose geht auf die Sauerstoffatmung langsam zurück, kehrt aber beim Aussetzen des Sauerstoffs sofort wieder. Der Patient ist benommen und apathisch, spricht nicht und gibt gefragt keine Antwort, sondern deutet bloss mit der Hand. Es tritt weithin hörbares Trachealrasseln auf und die Untersuchung ergibt ein akutes Lungenödem im Bereiche des linken Unterlappens. 2 Uhr nachmittags. Puls 160, vor der Injektion 140, Atmung 40.

Die Symptome haben ihren beängstigenden Charakter verloren, sind aber gleichwohl noch sehr heftig. Temperatur 39,3. 5 Uhr nachmittags. Puls 60. Patient ist stark zyanotisch und benommen. 7 Uhr abends. Puls 140, Atmung 34. Patient ist nicht mehr zyanotisch und nicht mehr so stark benommen.

Tags darauf Abfall der Temperatur auf 37,1. Patient bekommt Appetit und schluckt leichter. Die Dyspnoe ist auffallend gering, keine Schmerzen, Schlafsucht. Die objektive Untersuchung ergibt rechts unveränderten Befund, links noch vereinzelte mittelblasige Rasselgeräusche bei verschärftem vesikulären Atmungstypus.

16. 6. Intravenöse Injektion von 1,0 ccm Autolysat + Coff. natr. benz. 0,25. Die Erscheinungen sind weniger stürmisch, darauf wesentliche subjektive Besserung. Patient fühlt sich wohler als vor den Injektionen. Die objektive Untersuchung ergibt den ganz überraschenden Befund, dass bei Fortbestehen des Bronchialatmens rechts vorne, rückwärts bis 2 Querfinger unter den Angulus scapulae rauhes, aber deutlich vesikuläres Atmen zu hören ist.

Unser Material überblickend, drängte sich uns zunächst die Frage auf, welche Ursachen dem objektiven und subjektiven Symptomenbilde nach Autolysatinjektionen zugrunde liegen.

Eine der ersten Patientinnen, die wir injizierten, ein weit vorgeschrittenes Magenkarzinom (nicht unter den erwähnten Fällen), starb, nachdem zwei Injektionen von Temperatursteigerungen und Schüttelfrost gefolgt, bereits eine scheinbare Besserung des Zustandes herbeigeführt hatten, unmittelbar im Anschluss an die Erscheinungen der dritten Injektion, wobei Kollaps, Tachypnoe und akutes Lungenödem im Vordergrunde standen. Dadurch auf die Möglichkeit einer echten tödlichen Anaphylaxie aufmerksam gemacht, wurde bei der Autopsie ganz besonders nach der letzten Todesursache gefahndet. Diese ergab jedoch ausser dem akuten Lungenödem und der hochgradigen sekundären Anämie eine wohl auf dieser und der hochgradigen Kachexie beruhende multiple marantische Thrombosierung der Lungengefässe.

Schittenhelm und Ströbel beschreiben, dass Blutkörperchen-, Nieren-, Leber-, Pankreasextrakte und Extrakte von quergestreifter Muskulatur mit an sich unschädlicher Pepsinlösung digeriert nach der Injektion shockartigen Tod mit Lungenblähung und Blutdrucksenkung zur Folge habe. Die Verfasser schliessen aus ihren Versuchen, dass der normale Eiweissstoffwechsel im Sinne des Um- und Abbaues innerhalb der Zelle vor sich gehen muss, da sonst Krankheitserscheinungen resultieren, die anaphylaxieähnlichen Symptomenkomplex befolgen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Unsere Autolysate wurden sowohl auf proteolytische Fermente, wie auch auf fettspaltende untersucht und stets ein negatives Untersuchungsresultat erhalten. Hingegen waren unsere Autolysate stets ziemlich eiweissreich. Tierexperimente der letzten Jahre im Sinne der intravenösen Einverleibung verschiedener Organextrakte zeigten ebenfalls ähnliche der Injektion folgende Erscheinungen, die vor allem von Cesare Bianchi, Dold und anderen Autoren beschrieben werden. Schon der erste Autor gibt in Uebereinstimmung mit fast allen übrigen an, dass 24stündige Lungenextrakte am giftigsten wirken und bei intravenöser Injektion von nur geringem Material Tiere akut töten, wobei arteigene Extrakte entschieden giftiger wirken und von allen Tierspezies die Kaninchen am empfindlichsten sind. Es sollen Dyspnoe, ferner Krämpfe und spätere Lähmungen das Krankheitsbild ausmachen. Schon hierorts wollen wir bemerken, dass auch wir schon vielfache Erfahrungen bezüglich verschiedener Organextrakte bei Tieren gewonnen haben, auffallenderweise jedoch bei Verwendung von Lungenextrakt keinen tödlichen Ausgang, wohl aber enorme Tachypnoe, Krämpfe und spätere Lähmungen, vermehrte Defäkation und vermehrten Urindrang bemerken konnten. Dieses Bild der Vergiftung durch Tierlungenextrakte erinnerte uns ganz besonders an die schweren Symptome nach der Drüsenmetastasen-Extraktinjektion im Falle L. H. des Lungensarkoms. Man kann sich der Idee nicht entschlagen, dass ein der Lunge entstammender Tumor auch in seinen Metastasen dem Ursprungsmaterial ähnliches Toxin in seinem Extrakt führt, welches sodann die Erscheinungen des Lungenödems mit Tachypnoe, der Diarrhöen und der schweren Prostration zur Folge hat. Es könnte vielleicht trotz weitgehender histologischer Unterschiede ein metastatischer Lungentumor doch chemisch-biologisch ähnlich aufgebaut sein. Wir verschliessen uns auch selbstverständlich nicht der Möglichkeit, dass diese schwerste von uns gesehene Reaktion auf die komplette Ausschaltung der rechten Lunge rückbeziehbar wäre, verweisen jedoch darauf, dass bei einem anderen hier nicht näher erwähnten Falle eines Mammakarzinoms mit Pleurametastasen, Kyphoskoliose, ergo weitgehender Atmungseinschränkung keine nur annähernd so heftige Reaktion auf viel grössere intravenös einverleibte tumoreigene Injektionen erfolgt war. Dass bezüglich der Wirkungsweise normaler Organextrakte und unserer Karzinomautolysate überhaupt eine auffallende Aehnlichkeit besteht, ist wohl nicht zu leugnen. J. Bauer und F. Wüsthoff glauben, dass die Symptome und Obduktionsbefunde ihrer nach Organextrakteinverleibung verstorbener Tiere grosse Aehnlichkeit mit denen bei Anaphylaxie haben, und schliessen daraus, dass das in den Organextrakten vorhandene Gift mit dem Anaphylatoxin identisch sei. MacFahrland bestreitet in seiner Versuchsanordnung die Wahrscheinlichkeit des anaphylaktischen Symptomenkomplexes bei den mit Organextrakt behandelten Tieren. E. Gley schreibt, dass die Injektion von Hirudin intravenös durch die darauf er-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

folgende schlechtere Gerinnbarkeit des Blutes tödliche Dosen von Organextrakten unwirksam mache und führt damit die Giftigkeit hauptsächlich auf die Bildung von Thromben in den Lungengefässen zurück. Dold und Sagio Ogata finden auch Thromben der Lungenarterien, des Herzens und der grossen Venenstämme. Die Verfasser suchen ebenfalls in der primären Gerinnselbildung die Todesursache und trennen dementsprechend die Wirksamkeit der Organextrakte scharf von den Anaphylatoxinen. Nach ihnen wirken die ersteren also durch ihre gerinnungserregende Komponente, die wahrscheinlich der Gewebslymphe entstammt. Popielski suchte als wirksames Agens ein sogenanntes Vasodilatin, erklärte die Blutdruckserniedrigung als peripheren Ursprungs und die Blutgerinnbarkeit als ein sekundäres Symptom durch Einwirkung des Vasodilatins auf das Endothel der Blutgefässe.

Wir glauben sicher zu sein, in dem Symptomenkomplex der Autolysatinjektion keine Anaphylaxie erblicken zu können, schon aus dem Grunde, da völlig regelloses Auftreten solcher Erscheinungen auf Reinjektion desselben oder fremden Tumormaterials erfolgte und da die stürmischen Erscheinungen gerade eben bei der ersten und zweiten und weit geringere Erscheinungen bei den folgenden Injektionen zu sehen waren.

Ein weiterer für uns wichtiger Befund war der, dass wir ausser im Falle A. T. niemals nach der Injektion eine Urobilin- oder Urobilinogenreaktion auftreten sahen, da wir entsprechend eventuellen hämolytischen Eigenschaften unserer Autolysate solche erwarten mussten. R. Weil berichtet, dass Extrakte von Leber- und Nierenblut verschiedene Mengen von Iso- und Autohämolysinen enthalten, die in ihrer Wirkung von Leukozytenextrakten gehemmt, von Erythrozytenextrakten aber verstärkt würden. Tumorextrakte sind in bezug auf ihre hämolytischen Eigenschaften variabel. Extrakte nicht nekrotisierter Tumoren werden erst durch Zusatz von Erythrozytenextrakt hämolytisch. Nekrotisierte Tumoren sind autohämolytisch und ihre Wirkung wird nicht durch Extrakte von roten Blutkörperchen verstärkt. Der Autor macht die Anämie Karzinomatöser von diesen Hämolysinen bis zu einem gewissen Grade abhängig. Die Blutbefunde bei unseren Patienten änderten sich nach monatelanger Behandlung wenig oder garnicht. Am ehesten schien eine langsame Zunahme der Leukozytenzahlen und ein späteres Absinken auf die Norm zu erfolgen. Die Zahl der roten Blutkörperchen war nur ein einziges Mal nach mehreren Autolysatinjektionen um eine erhebliche Ziffer vermindert und dies bei der lymphatischen Leukämie, bei der ein derartiger Befund von der Autolysatinjektion wohl schwerlich abhängig gemacht werden konnte. In vitro konnten wir Hämolysine für Meerschweinchenerythrozyten, jedoch keine für Menschenerythrozyten nachweisen.

Die Resistenzfähigkeit der Erythrozyten gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen wich in keiner Weise von der Norm ab.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Weiteres Interesse verlangt der Umstand, dass nach dem Ausschütteln mit Aether, d. h. der lipoiden Substanzen, in diesen Autolysaten noch sowohl mit Essigsäure fällbare, als auch Ferrozyankaliumreaktion gebende Eiweisskörper sich nachweisen liessen, dass aber diese ausgeschüttelten Autolysate in ihrer Wirkung sowohl subjektiv wie objektiv völlig versagten. Wir werden also dadurch aufmerksam gemacht, ob nicht gerade in den Lipoidsubstanzen das wirksame Agens der Autolysate vorhanden ist.

Dass wir unser Injektionsmaterial als wirkliches Autolysat bezeichnen können, betonen wir deshalb, da wir glauben, dass blosses Stehenlassen im Eisschrank eher die Bezeichnung Extrakt rechtfertigt, unsere eiweissreichen Lösungen, aber die zumeist bei Zimmer- oder Bruttemperatur gewonnen wurden, sicherlich wirklicher Autolyse der Tumoren entsprachen. Wie bei den Organextrakten, so scheinen auch bei den Autolysaten Einwirkungen chemischer Substanzen in hemmendem oder förderndem Sinne die Autolyse und selbstverständlicherweise auch diesbezüglich die Wirksamkeit zu beeinflussen. So waren die mit 0,5 proz. Sodalösung und Chloroformunterschichtung bereiteten Autolysate weitaus weniger wirksam, indem Sodalösung nach M. Kaschiwabara in der gebrauchten Konzentration die Wirkung der Autolyse hemmt, Chloroform unserer Ansicht nach wahrscheinlich auch deshalb einen schlechteren Einfluss auf unsere Autolysate nahm, weil durch dasselbe Eiweiss und Lipoidsubstanzen in mehr oder minder grosser Zahl ausgefällt werden.

Die Autolysate unterscheiden sich ferner von den Organextrakten auch dadurch, dass sie auf Wochen ihre Wirksamkeit behalten, während die Organextrakte Cesa Bianchis, Dolds und unsere eigenen ihre Wirksamkeit wenigstens, was die akuten Erscheinungen anlangt, in wenigen Tagen verlieren.

Bei einer Reihe unserer Karzinompatienten wurden vor und während der Autolysatbehandlung genaue Stoffwechseluntersuchungen bezüglich der N-Ein- und Ausfuhr angestellt. Friedrich Müller machte darauf aufmerksam, dass die Stickstoffausfuhr kachektischer Krebskranker grösser sei als die Zufuhr, und sah als die Ursache dieser vermehrten Ausfuhr einen von der Nahrungszufuhr unabhängigen N-Einschmelzungsprozess an, der wieder vornehmlich durch Toxine hervorgerufen wird, die beim Zerfall der Krebsknoten gebildet werden. Fr. Müller zeigt dieses Verhalten wohl vornehmlich an Magentumoren, findet jedoch dasselbe auch bei einem Karzinom des Penis, bei dem eine Beeinträchtigung der Nahrungszufuhr nicht bestand. G. Klemperer bestätigt die Befunde Fr. Müllers.

Braunstein, Moracewski und Setti können keine völlige Uebereinstimmung mit den früher genannten Autoren bekanntgeben. Blumenthals Oesophaguskarzinom zeigte ebenfalls ein Verhalten, welches weit-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gehend auf die direkte Beteiligung des Gastrointestinaltraktes bezüglich des Zustandekommens des negativen N-Stoffwechsels schliessen lässt. In diesem Falle findet Blumenthal vor der Sondenbehandlung eine von der Möglichkeit genügender Speisezufuhr bedeutenden Gewichts- und N-Verlust, nach der Sondenbehandlung bei genügender Nahrungsaufnahme nicht nur N-Gleichgewicht, sondern N-Ansatz mit beträchtlicher Zunahme des Körpergewichtes. Clowes, Frisbie und Glosser fanden in ihren Fällen wieder eher N-Verlust. C. Lewin konnte hingegen bei einem Magenkarzinom unter besonders ungünstigen Ernährungsbedingungen Stickstoffansatz bis 2,94 g pro die finden, A. Schmidt glaubt im Abfluss des zerfallenden Gewebes von der Oberfläche exulzerierender Tumoren eine Ursache für die vermehrte N-Ausfuhr zu sehen, umsomehr als Salomon ja verhältnismässig frühzeitig ganz beträchtliche Eiweissreaktion bei Magenkarzinomen im Magensafte nachweisen konnte. C. Lewin berechnet den Wert des täglich mit dem Kot abgehenden N im Durchschnitt mit 0,6 g. Wir haben bei unseren Durchschnittsberechnungen 1,0 g in Rechnung gestellt.

Unsere diesbezüglichen Untersuchungen, die hauptsächlich darauf hinausgehen, zu untersuchen, ob wir in den Werten des N-Stoffwechsels irgend ein objektives Kriterium für Wirkung unserer Tumorautolysate finden, wurden zuerst 10—20 Tage vor jeder Behandlung, und sonach während der Behandlung durchgeführt. In beiden Fällen, deren Untersuchungsresultate wir tabellarisch bringen, sind die Zahlen der ersten Rubrik, also der therapielosen Krankheitsperiode, als Durchschnittswerte zu betrachten, was uns der Kürze und Einfachheit halber geboten erschien. Alle übrigen untersuchten Fälle geben Parallelresultate, so dass die beiden herausgegriffenen Beobachtungen im Falle A. Z. ein Magenkarzinom ohne Passagebehinderung, im Falle M. L. ein Rektumkarzinom mit Anus praeternaturalis als Beispiel bringen. Wir sehen in jeder Tabelle in der behandlungslosen Zeit Stickstoffretention, was bei Fall M. L. nicht Wunder nimmt, da derselbe metastasenfrei ist und die Nahrungsaufnahme als eine vollkommen normale bezeichnet werden muss. Bei Fall A. Z. dürften wohl die im Spital vorhandenen besseren Ernährungsbedingungen die anfängliche N-Retention erklären. Während der Autolysatinjektionsperiode sahen wir nun gesetzmässig in allen untersuchten Fällen die Stickstoffretention herabgehen, ja sogar eine negative Stickstoffbilanz eintreten. Dabei zeigen unsere Tabellen auch ein Heruntergehen des Körpergewichts bei steigender Diurese, zum Teil unter Erhaltung eines relativ hohen spezifischen Gewichts des Harnes. Im Fall A. Z. war, was wir besonders betonen wollen, die Autolysatinjektion von hohem Fieber und Schüttelfrösten begleitet, während Fall M. L. fieberfrei oder nur unter vorübergehenden subfebrilen Temperaturen verlief. Die Seleninjektionen, die wir ungemein langsam bis zu $2^1/_2$ ccm intravenös applizierten, sahen wir nie von Fieber gefolgt. Diese sicherlich überraschenden Befunde in

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

A. Z. **Carcinoma ventriculi infiltr. ohne Stenose.**

Datum	Therapie zur Zeit der Untersuchung	Nahrungs-Kalorienwert	N-Einfuhr	N-Ausfuhr	N-Bilanz	Rest-N im Liter Serum	Körpergewicht in kg	Harnmenge in 24 Std.	Spez. Gewicht des Harnes
24. 5. bis 12. 6.	Ohne Therapie (Durchschnittswerte).	ca. 1400	12,42	9,16	+ 3,26	0,730	46,50	1000	1017
12.—15. 6.	1 Autolysatinjektion / 1 Seleninjektion (Durchschnittswert).	—	14,36	10,35	+ 4,01	0,804	47,50	1100	1021
15.—30. 6.	3 Autolysatinjektionen(Durchschnittswert).	—	10,50	8,93	+ 1,57	—	47,20	1400	1018
	Davon die letzten Tage getrennt untersucht:								
26. 6.	Dritte Autolysatinjektion.	—	6,14	4,27	+ 1,87	—	—	400	1022
27. 6.	—	—	11,53	11,90	— 0,37	—	—	750	1019
28. 6.	—	—	10,50	11,89	— 1,39	—	—	1650	1020
29. 6.	—	—	15,53	6,93	+ 6,61	—	—	1050	1019

M. L. **Carcinoma recti** (keine Oedeme).

5.—14. 5.	Ohne Therapie (Durchschnittswerte).	2500	11,76	6,47	+ 5,29	1,092	52,60	1200	1017
15. 5.	1. Autolysatinjektion.	2500	9,81	8,17	+ 1,64	—	52,10	1800	1012
18 5.	2. Autolysatinjektion.	—	6,61	8,83	— 2,22	—	—	1600	1012
19.—20. 5.	Ohne Therapie.	—	9,73	6,84	+ 2,89	—	—	1100	1019
21. 5.	3. Autolysatinjektion.	2600	11,51	13,35	— 1,84	—	52,0	550	1017
27. 5. bis 5. 6.	4 Autolysatinjekt. / 3 Elektroseleninjekt. (Durchschnittswert).	2600	11,22	8,43	+ 2,79	—	53,0	1300	1017
6.—17. 6.	2 Autolysatinjekt. / 2 Elektroseleninjekt. (Durchschnittswert).	2600	13,15	7,93	+ 5,22	0,824	53,0	1100	1016
23. 6. bis 1. 7.	3 Autolysatinjektionen(Durchschnittswert).	2200	6,87	6,43	0,44	—	52,10	1500	1017

der Tabelle wollen wir nun, soweit dies bei Stoffwechseluntersuchungen überhaupt möglich ist, einer Erklärung unterziehen. Den N-Ansatz in der Vorperiode bei günstigen Ernährungsbedingungen, krankheitsfreiem Gastro-Intestinaltrakt oder verbesserten Lebensbedingungen bei einem stenosefreien Magenkarzinom wollen wir nicht als Tumorwachstum, sondern wirklich als Eiweissmast ansehen. Das Absinken der Eiweissretention bis zur negativen Stickstoffbilanz könnte man zum Teil wohl mit der Idee eines Tumorzerfalls, einer Tumoreinschmelzung in Einklang bringen, doch konnten wir uns davon objektiv nicht überzeugen; eher darf man den auffälligen Punkt der erhöhten Diurese nicht vergessen. Ausserdem finden wir bei gleichzeitigen, andernorts mitzuteilenden Versuchen über die Wirkung chronischer Einverleibung verschiedener Organextrakte bei Tieren durchwegs (bei monatelanger Beobachtung) Kachexie, kolossale Abmagerung und Haarausfall bis zum Verlust der Grannenhaare. Wenn Chvostek und Fr. Kraus aber auch im Fieberstoffwechsel einen der Karzinomkachexie ganz ähnlichen N-Verlust finden, fände sich für die hochfebrilen von Schüttelfrösten heimgesuchten Patienten noch eine Erklärung ihrer meist noch erheblicheren N-Ausfuhr. Dass Elektroselen wieder N-Retention bewirkt, möchten wir am ehesten in einer Hyperämie des Tumors und im Schwinden der erhöhten Diurese begründet sehen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wenn also vor der Behandlung N-Ansatz auch von anderen Autoren beobachtet wurde, so scheint der N-Verlust nach oder während der Autolysatbehandlung gesetzmässig zu erfolgen.

Bei einem Falle sehr weit vorgeschrittenen Mammakarzinoms versuchten wir Autolysate in den Rezidivtumor zu injizieren. Diese Maassnahme blieb ohne jeden Effekt, war aber von grossen Schmerzen begleitet, weshalb wir sie verliessen. Von einem anderen Mammatumor, ebenfalls weit vorgeschritten, mit Pleurametastasen und Exsudat, liessen wir ein Stück Tumor exzidieren und implantierten das Tumorstück intraperitoneal einem Kaninchen. Nach 4 Wochen wurde das Tier durch Entblutung getötet und ein Teil des Serums zur Abderhaldenschen Reaktion auf den Tumor verwendet, der andere, 5,0 ccm, der Patientin injiziert. Das Tierserum reagierte positiv, das Serum der Patientin, welches bis dahin gegen den eigenen Tumor keine Abbaureaktion zeigte, reagierte, nach 2 Wochen untersucht, ebenfalls deutlich positiv. Ein Erfolg wurde in diesem Falle nicht erzielt. Auch in Fällen reiner Autolysatbehandlung wurde die Abderhaldensche Reaktion ab und zu geprüft. Neben geringen Steigerungen derselben fand sich im Falle A. Z. z. B. eine stets negative Reaktion.

Fassen wir zusammen, so können wir sagen:

1. Die bescheidenen Erfolge in unseren vorgeschrittenen Fällen dürfen nicht abschrecken, die Methode weiter zu prüfen.
2. In einem Falle von lymphatischer Leukämie war der Autolysateinfluss ein sehr deutlicher und günstiger, was für die Therapie und vielleicht auch für die Aetiologie dieser Erkrankung in Zukunft von Interesse werden könnte.
3. Sind jedenfalls die Autolysate von weitgehendem Einfluss auf den Stoffwechsel, sie führen an sich zu vermehrter Eiweissausfuhr, oft zu negativer Stickstoffbilanz, während Selen den N-Ansatz hinauftreibt.
4. Nicht nur darin ähneln die Autolysate der Wirkung von Organextrakten bei Tieren, sondern wir konnten auch sehen, dass Metastasen eines Lungentumors fast identische Erscheinungen hervorruft wie Lungenextrakte bei artgleichen Tieren. Dasselbe Autolysat erwies sich auch bei tumorfreien Patienten als gleich wirksam. Es lässt also keine diagnostischen Schlüsse zu, deutet aber darauf hin, dass Tumoren mit ihren Ausgangsorganen, von denen sie histologisch völlig different sind, biochemische Eigenschaften gemeinsam haben.
5. Wäre auch noch an die Möglichkeit einer passiven Immunisierung zu denken, wozu uns die nach derselben auftretende positive Abderhaldensche Reaktion ermutigt.
6. Die Abbaureaktion nach Abderhalden gegen eigenes Tumormaterial wurde z. T. in positivem Sinne durch die Autolysatinjektionen beeinflusst, z. T. blieb sie negativ.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Literatur.

1) Bainbridge, Brit. med. journ. 1907. — 2) Bauer, J. und Wusthoff, Deutsche med. Wochenschr. 1912. — 3) Beard, Med. record. 1906. Brit. med. journ. 1906. — 4) Bergell und Leyden, Deutsche med. Wochenschr. 1907. — 5) Bergell und Sticker, Ebendas. — 6) Bier, Ebendas. — 7) Blumenthal, Zeitschr. f. Krebsforschg. 1912. — 8) Braunstein, Ebendas. 1904. — 9) Chvostek und Kraus, Wiener klin. Wochenschr. 1891. — 10) Clowes, Frisbie und Glosser, ref. Biochem. Zentralbl. 1905. — 11) Coley, Practitioner. Vol. 83. Nr. 5. — 12) Delbet, II. internat. Krebskonferenz. Paris 1910. — 13) Dold, Sagio, Ogata, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1913, 1912. — 14) Doyen, Etiologie et traitement du cancer. Paris 1905. — 15) Exner, Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 78. — 16) Exner und Sywek, Ebendas. — 17) Gaylord und Harvey, Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 49. — 18) Gley, Compt. rend. hebdom. des sciences de la soc. de biol. 1912. — 19) Goldmann, Zentralbl. f. Chir. 1912. — 20) Graff und Ranzi, Mitteil. aus d. Grenzgebiete d. Med. u. Chir. 1912. — 21) Hirschfeld, Zeitschr. f. Krebsforschg. 1912. Bd. 11. — 22) Kaschiwabara, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1912. — 23) Kausch, Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 38. — 24) Klemperer, Zeitschr. f. klin. Med. 1889. Chem. Annalen. 1891. — 25) Krokiewicz, Rocznik lekarski. 1912. — 26) Lewin, C., Zeitschr. f. Krebsforschg. 1912. Deutsche med. Wochenschr. 1905. — 27) Lewin, C. und Meidner, Zeitschr. f. Krebsforschg. 1912. — 28) Loeb und Fleischer, ref. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 1. — 29) Lunkenbein, Münch. med. Wochenschr. 1913. — 30) Mac Fahrland, Arch. f. Hygiene. Bd. 71. — 31) Michailow, Russki Wratsch. 1912. — 32) Mosacewski, Zeitschr. f. klin. Med. 1897. Virch. Arch. 1897. — 33) Müller, Fritz, Zeitschr. f. klin. Med. 1898. — 34) Neuberg, C., Kaspari und Löhe, Berl. klin. Wochenschr. 1912. — 35) Pinkus, A., Deutsche med. Wochenschr. 1912. — 36) Popielski, Lwowski Tygodnik lekarski. 1912. — 37) Rovsing, II. internat. Krebskonferenz. Paris 1910. — 38) Salomon, Deutsche med. Wochenschr. 1903. — 39) Schittenhelm und Strobel, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1912. — 40) Schmidt, A., Handb. d. Path. d. Stoffwechsels v. Noorden. 2. Aufl. — 41) Schmidt, O., Wiener med Wochenschr. 1908. — 42) Schmidt, R., Med. Klinik. 1910. — 43) Spude, Zeitschr. f. Krebsforschg. Bd. 13. H. 1. — 44) Stammler, Chir.-Kongr. 1913; ref. Zentralbl. f. Chir. Bd. 23. — 45) Stein, Biochem. Zeitschr. 1912. — 46) Uhlenhuth, Haendel und Steffenhagen, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. 36. S. 465. — 47) Weil, Journ. med. research. Vol. 16. — 48) Werner, Münch. med. Wochenschr. 1905.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

XXI.

Aus der Friedrichstadtklinik für Lungenkranke zu Berlin
(dirigierender Arzt: Dr. Arthur Mayer).

Ueber Erkrankungen der Lunge bei der Gicht.

Von

Arthur Mayer.

(Mit 2 Kurven im Text.)

Dass gewisse Formen des chronischen Bronchialkatarrhs und des Bronchialasthmas in engen Beziehungen zur Gicht stehen, ist seit langem bekannt. Manche, besonders französische, Autoren haben überhaupt die gichtische Anlage als ein prädisponierendes Moment für das bronchiale Asthma angesehen (Garrod, Trousseau, Charcot); Bouchard hat sogar behauptet, dass von 100 Gichtikern 9 echtes Asthma hatten, und dass 19 in ihrer Familie Asthmatiker aufwiesen.

Auch chronische Bronchialkatarrhe sind besonders von Laennec und Grenhood beschrieben worden, bei denen die arthritische Diathese als ätiologisches Moment beschuldigt worden ist.

Dass zwischen chronischen Bronchialkatarrhen und echtem Bronchialasthma einerseits und der Gicht andererseits Beziehungen bestehen, ist wohl in der Tat zweifellos; aber ob spezifische gichtige Ursachen diese Erkrankungen der Atmungsorgane hervorrufen, ist noch niemals mit Sicherheit bewiesen worden. Es sind auch noch niemals Uratablagerungen in den Lungen gefunden worden.

Dagegen sind in einem von Virchow und Litten beschriebenen Falle an den Bändern und Knorpeln des Kehlkopfes Uratdepots gefunden worden, und Thost[1]) beschreibt den Fall eines Gichtikers, bei dem die ganze Schleimhaut der oberen Luftwege mit gelblichen scharfen Uratnadeln gespickt war. Auf der Pleura sind wiederholt Uratkonkremente, u. a. auch von Umber[2]) gesehen worden.

Niemals aber hat man bisher überhaupt die Aufmerksamkeit darauf gelenkt, ob auch derartige Erkrankungen der Atmungswege bei einer harnsauren Diathese vorkommt, die sich im übrigen gar nicht und vor allem nicht in typischen Paroxysmen manifestiert.

1) Thost, Archiv f. Laryng. u. Rhinol. 1912.
2) Umber, Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. 1914.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Auf das Krankheitsbild der atypischen Gicht ist neuerdings mehrfach von Goldscheider[1]) hingewiesen worden. Goldscheider versteht im Gegensatz zu anderen Autoren, vor allem Duckworth, unter atypischer Gicht solche Fälle, bei denen das für die Gicht charakteristische Symptom des akuten Anfalles fehlt, aber bei denen sich aus Uratdepots, die häufig an atypischen Stellen lokalisiert sind, das Bild einer abgeschwächten — nicht paroxysmalen — Gicht ableiten lässt.

Ich habe mich nun allerdings bei meinen Kranken mit chronischem Bronchialkatarrh und Asthma, bei denen ich auf eine atypische Gicht fahndete, nicht dazu entschliessen können, kleine Verdickungen am Olekranon, am Steissbein, an der Patella oder an irgend welchen anderen Körperstellen, die möglicherweise Tophi, wohl aber auch andere kleine Geschwülste sein konnten, in dem Umfange pathognostisch zu verwenden, wie es Goldscheider getan hat, besonders nachdem ich einmal festgestellt hatte, dass ein derartiger „Tophus" in der Tat ein Fibrom war. Ich habe mich auch mehrfach davon überzeugt, dass kleine Geschwülste, die ich für Tophi halten konnte, keine Urate enthielten. Die Murexidprobe war negativ. Selbst zugegeben, dass es arthritische Tophi gibt, die keine Harnsäure mehr enthalten, so ist doch die diagnostische Verwertung derartiger „Tophi" recht prekär. Es darf wohl nur daran erinnert werden, dass, wie schon Ebstein hervorgehoben hat, Knötchen an den Ohrmuscheln vorkommen, die chondrogen sind und nichts mit der Gicht zu tun haben. Derartige chondrogene Tophi können sich natürlich auch bei Gichtikern finden. Wiederholt habe ich auch die Röntgenplatte zu Rate gezogen, ohne in vielen Fällen mit Sicherheit von dem Charakter der Geschwulst überzeugt werden zu können.

Auch dem Gelenkknirschen konnte ich bei meinen Patienten nicht den Wert beilegen, den ihm Goldscheider verleiht. Dass es sich in seiner charakteristischen feinsten Form häufig bei der Gicht findet, ist auch schon von Magnus-Levy[2]) behauptet worden, aber es erscheint doch sehr zweifelhaft, aus dem Gelenkknirschen allein die Diagnose der Gicht zu machen. Auch Umber spricht ihm keine entscheidende pathognostische Bedeutung zu.

Ich habe aber trotzdem bei meinen Patienten auf Tophi und Gelenkknirschen geachtet. Ueber meine Beobachtungen werde ich weiter unten Mitteilung machen.

Für mich war das Entscheidende der Nachweis, dass der Purinstoffwechsel in charakteristischer Weise gestört war. Es wurde demgemäss der endogene Harnsäurewert, d. h. sowohl die Harnsäuremenge im Blute dieser Kranken wie auch die Kurve der Harnsäureausscheidung bestimmt.

1) Goldscheider, Zeitschr. f. phys.-diätet. Ther. Bd. 16 u. Berliner klin. Wochenschr. 1914.

2) Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 36.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Harnsäure im Blute wurde nach Folin und Denis[1]) bestimmt. Es wurden jedesmal 10 ccm Blut untersucht, eine Menge, die neuerdings auch von Steinitz gradezu als Optimum hingestellt wird.

Es sei indessen von vornherein bemerkt, dass ich selbst höheren Harnsäurewerten im Blute keine entscheidende Bedeutung zusprechen möchte. Denn die sogenannte Folinsche Methode ist zweifellos wie alle anderen bisher angegebenen mit erheblichen Fehlerquellen verbunden, und wird wohl erst dann für die Klinik brauchbar sein, wenn man wesentlich geringerer Mengen Blut bedarf. Dazu kommt aber noch, dass die physiologische Breite des Harnsäurespiegels sehr gross ist und beträchtlichen Schwankungen unterliegt.

Die Harnsäure im Harn wurde nach der Methode von Salkowski-Ludwig bestimmt.

Ich begnügte mich indessen nicht nur mit der Bestimmung der Harnsäurekurve. Seit den Untersuchungen von Ignatowski[2]), Hirschstein[3]), Bürger und Schweriner[4]) aus der Umberschen Klinik wissen wir, dass die Glykokollausscheidung bei der Gicht ein genau entgegengesetztes Verhalten zur Harnsäurekurve zeigt. Sie steigt während der Harnsäure-Retentionsperiode und sinkt sehr erheblich während der Harnsäureflut. Dieses Verhalten der Glykokollkurve ist so charakteristisch, dass man aus der Divergenz der Glykokollkurve und der endogenen Harnsäurekurve ohne weiteres die Diagnose der Gicht machen kann. Am bemerkenswertesten ist nach den Untersuchungen von Hirschstein und Unna[5]) dieses Verhalten nach intravenöser Harnsäureinjektion.

Gewisse Schwierigkeiten entstehen durch die Methodik. Auf allerlei Abweichungen von der ursprünglichen von Fischer und Bergell angegebenen Methode beruhen wohl auch die Differenzen, die zwischen den Autoren, die im normalen Harn sehr wenig und gar kein Glykokoll fanden, und den Untersuchern, die in jedem Harn grosse Mengen Glykokoll nachweisen konnten. Wichtig ist es jedenfalls, dauernd alkalische Reaktion während der Schüttelung zu unterhalten und nach der Schüttelung, der Entfernung des Aethers und der Filtration stark anzusäuern. Befolgt man diese Vorschriften genau, so wird man zweifellos, wie ich mich in mehreren Vorversuchen überzeugt habe, die Untersuchungen von Abderhalden und Schittenhelm, Wohlgemuth, Bergell und Blumenthal, Mohr und Unna bestätigen können, dass sich nämlich im normalen Harn höchstens Spuren von Glykokoll finden, dass aber, wie Bürger und Schweriner nachwiesen, schon relativ kleine Mengen von zugeführtem Glykokoll beim Gichtiker im Gegensatz zum Gesunden genügen, um den Uebertritt desselben in recht erheblichen Mengen in den Harn zu veranlassen.

---

1) Folin und Denis, The journ. of biol. chem. 14.
2) Ignatowski, Zeitschr. f. phys. Chem. 1904.
3) Hirschstein, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 59.
4) Bürger und Schweriner, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. 1913.
5) Hirschstein und Unna, Dissert. Leipzig 1907.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Schliesslich ist bei den Patienten, bei denen eine Störung des Purinstoffwechsels vorzuliegen schien, die von Umber und Retzlaff[1]) angegebene funktionelle Harnsäureprobe angestellt worden.

Diese Methode besteht darin, dass den Patienten 0,5 g Harnsäure mit etwas Piperazin intravenös injiziert wird. Gesunde scheiden die Harnsäure in den nächsten 2 Tagen fast quantitativ wieder aus, Kranke mit gestörtem Purinwechsel retinieren die injizierte Harnsäure in sehr erheblichem Masse.

Es wurden im ganzen 40 Patienten mit chronischer Bronchitis und Asthma, die angeblich niemals einen Gichtanfall gehabt hatten, und bei denen sich auch die üblichen gröberen klinischen Symptome nicht nachweisen liessen, untersucht.

Bei diesen 40 Patienten fanden sich wiederholt kleine Geschwülste, die sich wohl als Tophi ansprechen liessen, und mehrmals Gelenkknirschen. Und zwar verteilten sich die Tophi wie folgt:

2 mal Tophi an der Ohrmuschel mit Gelenkknirschen
1 mal 1 Tophus am Olekranon „ „
1 mal 1 Tophus vor der Patella „ „

ausserdem ohne Gelenkknirschen:

1 mal 1 Tophus am Ohr,
1 mal 1 Tophus am Olekranon,
1 mal 1 Tophus am Steissbein,
1 mal 1 Tophus neben der Patella.

Im ganzen fanden sich also bei 8 Patienten Tophi und zwar 4 mal mit Gelenkknirschen.

Es ergab sich nun, wie aus den weiter unten folgenden Tabellen hervorgeht, dass tatsächlich bei 4 dieser Patienten der Purinstoffwechsel in charakteristischer Weise gestört war, die Glykokollkurve typisch verlief und die Umber-Retzlaffsche Probe eine starke Harnsäureretention bewies. Bei den 4 anderen Patienten war das Alles aber nicht der Fall: keine Störung des Purinstoffwechsels, kein Glykokoll im Harn, keine Retention der Harnsäure bei der Umber-Retzlaffschen Probe! Umgekert waren alle diese Beweise für eine arthritische Diathese bei 5 Patienten vorhanden, bei denen sich auch bei sorgfältigster, wiederholter Untersuchung keine Tophi und kein Gelenkknirschen nachweisen liess.

In allen Fällen war eine chronische Bronchitis mit einem dauernden leichten asthmatischen Zustande vereinigt. Dabei handelte es sich durchgehends um einen trockenen Katarrh der Schleimhäute, der verhältnismässig wenig Beschwerden verursachte. Nur unter ganz besonderen Verhältnissen kam es zu stärkeren Ausscheidungen der Schleimhäute. Dagegen bestand immer ein leichtes Emphysem und eine chronische leichte exspiratorische Dyspnoe — also ein Zustand, der sich vielleicht am allerbesten als Status asthmaticus bezeichnen liesse.

1) Umber und Retzlaff, Kongr. f. inn. Med. 1910.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Verhältnismässig leicht, bisweilen ohne jede nachweisbare Ursache, kommt es dann zu Exazerbationen, zu einem leichten Bronchialmuskelkrampf und einer Schwellung der Bronchialschleimhaut, ohne dass sich der Zustand bis zu dem Höhepunkt eines echten asthmatischen Anfalles steigert.

In einzelnen Fällen liess sich aber die auslösende Ursache solcher Exazerbationen mit Sicherheit nachweisen. Teils waren es leichte Erkältungen, teils aber — was das Wichtigste ist — genau dieselben Ursachen, die geeignet sind, einen typischen Gichtanfall auszulösen. In 2 Fällen konnte ich nach verhältnismässig kleinen Dosen von Alkohol, in einem anderen Fall nach dem Genuss von Leber eine deutliche Steigerung der Beschwerden und eine objektive Exazerbation nachweisen.

Diese Exazerbationen waren äusserlich dem Bilde des bronchialen Asthmas sehr ähnlich, unterschieden sich aber vom echten Bronchialasthma dadurch, dass sich weder Charcot-Leydensche Krystalle, noch eine Vermehrung der eosinophilen Leukozyten nachweisen liess. Ich möchte das deswegen hervorheben, weil bereits vor mehreren Jahren K. Reicher und E. H. Stein[1]) Mitteilungen über diesen Gegenstand gemacht haben und gleichfalls nachweisen konnten, dass Purinkörper unter Umständen Asthmaanfälle auslösen. Sie fanden aber auch gleichzeitig eine starke Vermehrung der eosinophilen Zellen und zogen daraus weitgehende theoretische Schlüsse, deren Berechtigung schon damals von Brugsch und Hirschfeld bestritten worden sind. Diese Fälle waren damals auch deswegen nicht ganz beweisend, weil möglicherweise bei dem einen oder anderen dieser Patienten eine Achylie bestanden haben kann, die zu einer verschleppten Ausscheidung der Harnsäure führt. Das war aber bei den von mir untersuchten Patienten ganz bestimmt nicht der Fall.

In 2 Fällen (Fall 2 und 9) konnte ich den Purinstoffwechsel vor, während und nach Exazerbationen beobachten. Da zeigte sich nun, dass sich bei diesen Patienten die Harnsäureausscheidung genau so verhielt, wie man es von der echten Gicht her kennt: Es entstand eine ausserordentlich charakteristische Harnsäureflut, die auf der Höhe des Anfalls einsetzte, am zweiten oder dritten Tage ihren Höhepunkt erreichte und im postkritischen Stadium wieder zur Norm herabsank. Auch im anakritischen Depressionsstadium zeigte sich das von His entdeckte Sinken der Harnsäureflut in unverkennbarer Weise, wenn auch allerdings die Differenz zwischen Tiefstand und Hochstand der Kurve nicht so gross war, wie man es bei der echten Gicht zu sehen gewohnt ist.

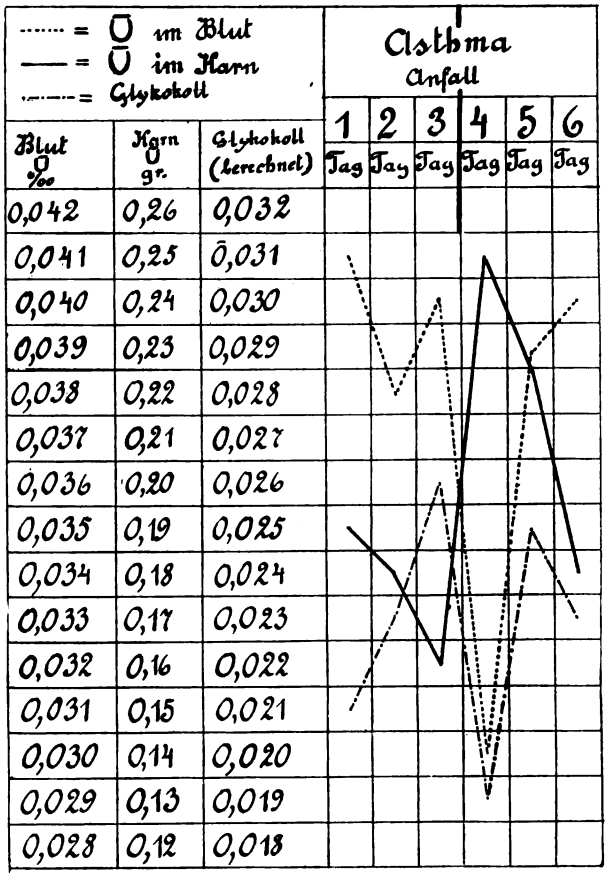
Auch die Glykokollkurve verhielt sich ganz typisch: dem Sinken der Harnsäure im anakritischen Stadium entsprach ein Steigen der Glykokollausscheidung, der Harnsäureflut ein Sinken der Glykokollkurve (Kurve 1).

1) K. Reicher und E. H. Stein, Fol. haem. 1910.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Das sind also alles Verhältnisse, die für die Gicht absolut charakteristisch sind.

Ganz besonders bemerkenswert war es nun, dass es wiederholt mit experimenteller Sicherheit gelang, derartige Anfälle von „Lungengicht“ durch Darreichung von Natr. nucl. auszulösen, eine Tatsache, die also auch den Beobachtungen entspricht, die man bei der echten Gicht gemacht hat (Reicher und Stein).



Blut Ū ‰	Harn Ū gr.	Glykokoll (berechnet)
0,042	0,26	0,032
0,041	0,25	0,031
0,040	0,24	0,030
0,039	0,23	0,029
0,038	0,22	0,028
0,037	0,21	0,027
0,036	0,20	0,026
0,035	0,19	0,025
0,034	0,18	0,024
0,033	0,17	0,023
0,032	0,16	0,022
0,031	0,15	0,021
0,030	0,14	0,020
0,029	0,13	0,019
0,028	0,12	0,018

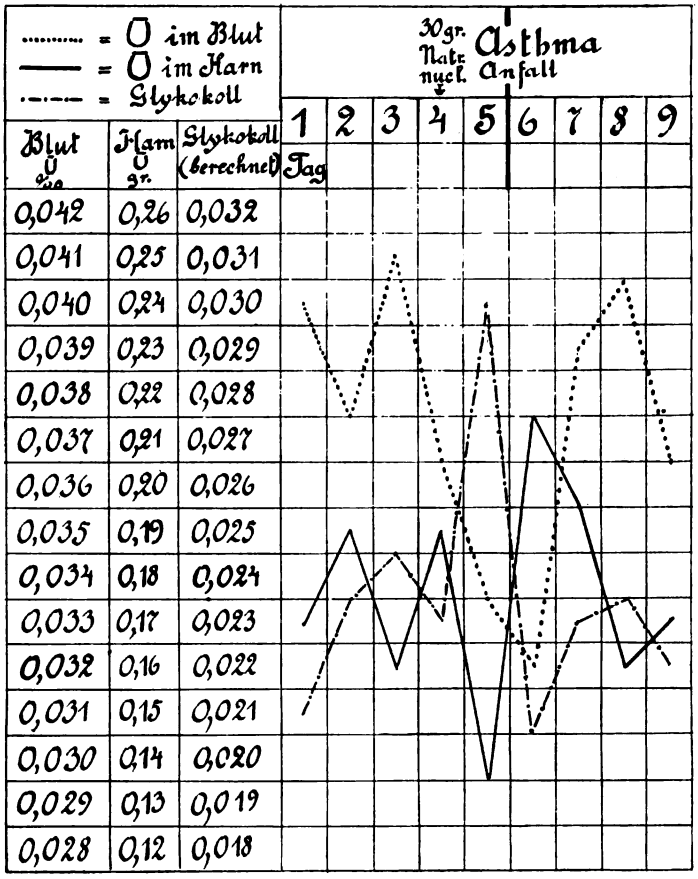
Kurve 1.

Während dieses experimentell ausgelösten Anfalles zeigte auch der Purinstoffwechsel genau dieselben Abweichungen, die man von der echten Gicht her kennt: Es entstand eine ausserordentlich starke Harnsäureflut, die am zweiten oder dritten Tage ihren Höhepunkt erreicht, um dann wieder zu einem postkritischen Stadium herabzusinken. Dem Ansteigen der Harnsäure geht ein Sinken der Kurve voraus (His). Die Harnsäure im Blut sank während des Anfalles und stieg dann im postkritischen Stadium wieder zur Norm. Die Glykokollkurve verhielt sich umgekehrt:

Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Sie stieg während des anakritischen Stadiums und sank während des Abfalles recht beträchtlich (Kurve 2).

Der Harnsäurespiegel lag bei allen Patienten, wie aus den Tabellen hervorgeht, ziemlich hoch. Es waren im allgemeinen Werte vorhanden, die um 0,035 pM. schwankten. Das sind also Werte, die zweifellos viel höher als beim normalen sind, aber doch unter den Werten bei der echten Gicht liegen. Sie stehen in gutem Einklang mit den Untersuchungen von Steinitz[1]).



Blut U %	Harn U gr.	Glykokoll (berechnet)
0,042	0,26	0,032
0,041	0,25	0,031
0,040	0,24	0,030
0,039	0,23	0,029
0,038	0,22	0,028
0,037	0,21	0,027
0,036	0,20	0,026
0,035	0,19	0,025
0,034	0,18	0,024
0,033	0,17	0,023
0,032	0,16	0,022
0,031	0,15	0,021
0,030	0,14	0,020
0,029	0,13	0,019
0,028	0,12	0,018

Kurve 2.

Die Umber-Retzlaffsche Probe ergab durchgehends beträchtliche Retentionen und betrug in einzelnen Fällen bei wiederholter Prüfung bis zu 60 pCt.

In einigen Fällen zeigte sich eine verhältnismässig hohe Ausscheidung der Harnsäure. Das waren besonders solche Fälle, bei denen zweifellos die respiratorische Funktion geschädigt war. Auf einen derartigen Zu-

1) Steinitz, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 90, und Deutsche med. Wochenschr. 1914.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

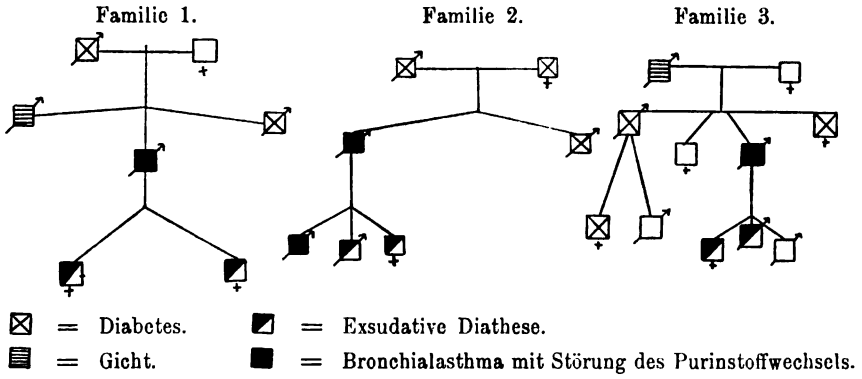
sammenhang hat schon Bartels[1]) hingewiesen, und ich konnte an anderer Stelle gleichfalls zeigen, dass es bei ausgedehnten Schrumpfungsprozessen in der Lunge, bei denen es zu einer relativen Atmungsinsuffizienz kommt, die Ausscheidung der Harnsäure dauernd gesteigert ist.

Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass bei manchen Patienten scheinbar das Frühjahr eine besondere Disposition für derartige Exazerbationen abzugeben schien; bei andern konnte indessen eine Abhängigkeit von der Jahreszeit nicht festgestellt werden.

Diese Beobachtung ist deswegen bemerkenswert, weil manche Autoren das Heuasthma in einen Zusammenhang mit der Gicht gebracht haben. Exakte Beweise für diese Zusammengehörigkeit sind indessen nicht erbracht worden.

Sehr bemerkenswert ist dagegen, dass bei fast allen Patienten in der Aszendenz oder in der Verwandtschaft echte Gicht bestand. Auch zahlreiche Diabetiker waren in den Familien der Kranken. Die Kinder der Patienten hatten — was ganz besonders wichtig war — fast alle Symptomenkomplexe, die zweifellos in das Gebiet der exsudativen Diathese gehörten. Bei mehreren Kindern bestand seit langer Zeit bronchiales Asthma, chronischer Bronchialkatarrh, chronische Ekzeme und dergl.

Die Verhältnisse sind in der folgenden Tabelle übersichtlich dargestellt.



Ueberhaupt scheinen zwischen exsudativer Diathese und der Gicht enge Zusammenhänge zu bestehen. Möglicherweise ist überhaupt die exsudative Diathese eine juvenile Form der atypischen Gicht bei neuropathischen Kindern, wie ja auch die Chorea vielfach als juveniles Aequivalent des Gelenkrheumatismus aufgefasst wird. Jedenfalls steht gerade das Symptomenbild der „Lungengicht" manchen Erscheinungen der exsudativen Diathese so nahe, dass man sich nicht des Eindrucks erwehren kann, dass gerade hier enge Beziehungen bestehen.

Diese Anschauungen werden auch durch Untersuchungen unterstützt, die sich auf die Beziehungen von Tuberkulose und Gicht beziehen und

1) Bartels, Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 1.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

an anderer Stelle von mir veröffentlicht worden sind. Bei 25 Kranken mit ausserordentlich gutartig verlaufender Lungentuberkulose war der Purinstoffwechsel genau so gestört, wie bei den Patienten, von denen hier die Rede ist. Von diesen 25 Kranken kamen 21 Kinder zur Untersuchung. Dabei zeigte sich, dass alle diese Kinder von Tuberkulösen nicht tuberkulös waren, dass dagegen auch sie das Symptomenbild der exsudativen Diathese boten[1]).

Auf ähnliche Verhältnisse hat bereits früher Uffelmann[2]) hingewiesen. Er konnte bei drei Kindern, die an Symptomengruppen litten, die wohl in das Gebiet der exsudativen Diathese fielen, genauere Untersuchungen der Harnsäureausscheidung vornehmen. Die Kurven erweckten durchaus den Anschein, als ob bei gewissen konstitutionellen Störungen, die dem Arthritismus nahestehen, aber nicht arthritisch im engeren Sinne sind, die Harnsäureausscheidung Aehnlichkeit mit der Kurve bei der echten Gicht hat.

Es sei auch daran erinnert, dass Strümpell[3]) überhaupt auch das echte Asthma bronchiale als Ausdruck einer exsudativen Diathese ansieht.

Wie die von mir charakterisierten Störungen in den Funktionen der Respirationsorgane bei Urizidämie entstehen, lässt sich übrigens vorläufig kaum übersehen. Es steht jedenfalls fest, dass die Vermehrung der Harnsäure im Blut allein kaum als eigentliche Ursache in Betracht kommen kann, denn es zeigte sich, dass selbst die stärksten Anreicherungen des Blutes mit Harnsäure bei Tieren keine Störung in der Respiration auslöst, Versuche, die übrigens schon vor Jahren mit demselben Erfolge von Minkowski gemacht worden sind.

Allerdings besteht auf der anderen Seite die Tatsache, auf die auch Umber hinweist, dass die probatorische intravenöse Injektion von Harnsäure einen chemischen Reiz auf die Atemzentrale auslöst. Die Atemzüge werden demgemäss während der Injektion sehr erheblich vertieft.

Wie kommt es nun, dass trotz alledem niemals Uratdepots in den Lungen gefunden werden? Die Antwort auf diese Frage gibt die Tatsache, dass die Lunge eine ausserordentlich geringe Affinität zur Harnsäure hat, und dass ganz besonders das geschädigte Gewebe der Lunge fast gar nicht in der Lage ist, Harnsäure an sich zu reissen.

Ueber die Prognose der „Lungengicht" kann ich zurzeit noch nichts sagen. Es ist vielleicht nicht ausgeschlossen, dass der eine oder andere Patient später echte Gichtanfälle bekommt. Möglicherweise kann sich auch der „Status asthmaticus" so erheblich verschlimmern, dass es zu schwerem Emphysem und echten Asthmaanfällen kommt. Darüber wird man erst urteilen können, wenn diese Fälle von Lungengicht bekannter geworden und über eine längere Zeit hinaus beobachtet worden sind.

---

1) Arthur Mayer, Berliner klin. Wochenschr. 1914.
2) Uffelmann, Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 10.
3) Strümpell, Med. Klinik. 1910.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Für die Behandlung ergibt sich aus diesen Mitteilungen, dass alle diejenigen diätetischen und medikamentösen Methoden in Betracht kommen, die sich bei der echten Gicht bewährt haben und die geeignet sind, die Harnsäure unter möglichst günstigen Bedingungen abzubauen und auszuscheiden.

Die diätetische Behandlung der Gicht ist bekannt genug. Sie braucht jedenfalls bei der Lungengicht nicht mit allzugrosser Strenge durchgeführt zu werden, und muss, wie bei der echten Gicht, in jedem Falle individualisiert werden, ganz besonders nach der Richtung hin, ob es sich um einen schwächlichen unterernährten Patienten oder um einen fettleibigen handelt.

Ganz besonders erfolgreich scheinen mir übrigens bei der „Lungengicht" Kuren mit alkalischen Mineralwassern zu sein. Welche Mineralwässer hier in erster Reihe in Betracht kommen, kann ich zur Zeit mit Sicherheit noch nicht entscheiden.

Auch über Radiumkuren fehlen mir Erfahrungen; jedenfalls sollte man auch auf diesem Gebiete, das bisher der Radiumtherapie noch nicht zugänglich gewesen war, Versuche anstellen.

Dagegen sah ich, wie schon erwähnt, sehr bemerkenswerte Erfolge von Atophan, allerdings weniger in der intravallären Zeit, als während der Exazerbation. In einigen Fällen wirkte das Atophan auf der Höhe des asthmatischen Anfalles so ausserordentlich, dass es geradezu als Spezifikum betrachtet werden muss. Diese Beobachtung deckt sich übrigens auch mit den Mitteilungen, die von anderer Seite über die Wirkungen des Atophans gemacht werden. So empfiehlt z. B. auch Umber nicht das Atophan anzuwenden, wenn man nur die Harnsäureausfuhr bei Gichtikern, die keine Anfälle haben, steigern will. Dagegen sah auch er gute Erfolge von der Atophantherapie in chronischen Fällen mit Neigung zu verschleppten Anfällen, was also ja auch dem Bilde der „Lungengicht" entspricht.

Krankengeschichten und Protokolle.

Fall 1. Pat. L., 36 Jahre, Arbeiter. Vater Gichtiker, ein Bruder hat Diabetes. Pat. leidet seit mehreren Jahren an Atemnot. Untersuchung ergibt trockene Bronchitis, chronisches Asthma mit leichtem Emphysem. Keine Tophi, kein Gelenkknirschen.

Beobachtungstag	Ū im Blut pM.	Gesamtharn ccm	Gesamt-N	Ū im Harn	Glykokoll (berechnet)	Bemerkungen.
1	0,038	1600	11,8	0,213	0,015	
2	0,041	1800	11,5	0,194	0,021	
3	—	1950	9,3	0,211	0,023	
4	0,039	1800	10,4	0,173	0,018	
5	—	2000	7,9	0,175	0,019	
6	0,042	1750	10,5	0,181	0,024	

Fall 2. Pat. R., 48 Jahre, Näherin. Anamnestisch und familiär nichts Erhebliches. Pat. klagt über grosse Atemnot, besonders abends, und häufige Asthmaanfälle.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Keine Tophi, kein Gelenkknirschen, chronische Bronchitis. — Während der Beobachtung ein deutlicher Asthmaanfall!

Beobachtungstag	$\bar{U}$ im Blut pM.	Gesamtharn ccm	Gesamt-N	$\bar{U}$ im Harn	Glykokoll (berechnet)	Bemerkungen.
1	0,041	1450	10,3	0,194	0,021	
2	0,038	1500	9,4	0,188	0,023	
3	0,040	1480	9,8	0,161	0,026	Asthmaanfall, Harnsäureflut.
4	0,030	1630	8,5	0,255	0,019	
5	0,039	1450	9,1	0,233	0,025	
6	0,040	1520	10,4	0,183	0,023	

Fall 3. Pat. M., 44 Jahre, Tischler. Auffallend kräftiger wohlgenährter Mann klagt seit 3 Jahren über Atemnot. Es besteht eine chronische trockene Bronchitis, leichtes Emphysem und Asthma. Deutliches Knieknirschen und ein Tophus am linken Olekranon.

Beobachtungstag	$\bar{U}$ im Blut pM.	Gesamtharn ccm	Gesamt-N	$\bar{U}$ im Harn	Glykokoll (berechnet)	Bemerkungen.
1	0,044	1850	10,5	—	0,025	
2	0,039	1800	9,3	0,223	0,018	
3	0,046	1530	—	0,209	0,024	
4	—	1750	10,8	0,193	0,017	

Fall 4. Pat. L., 50 Jahre, Schlosser. Ein Bruder soll schwerer Gichtiker sein. Pat. klagt über häufige Asthmaanfälle, die trotz langjähriger Behandlung nicht gebessert werden. Es besteht eine chronische Bronchitis und ein leichtes chronisches Asthma. Pat. hat einen grossen Tophus am rechten Ohr.

Während der Beobachtung löst 30 g Natr. nuclein. einen typischen Asthmaanfall aus.

Beobachtungstag	$\bar{U}$ im Blut pM.	Gesamtharn ccm	Gesamt-N	$\bar{U}$ im Harn	Glykokoll (berechnet)	Bemerkungen.
1	0,045	1800	9,6	0,172	0,021	
2	0,038	2000	10,3	0,18	0,023	
3	0,042	2200	—	0,165	0,025	
4	0,037	—	11,3	0,195	0,023	30 g Natr. nuclein.
5	0,034	1850	—	0,14	0,030	Anakritische Depress., Asthmaanfall, Harnsäureflut.
6	0,032	—	8,3	0,22	0,021	
7	0,039	2000	8,4	0,20	0,023	
8	0,040	—	—	0,165	0,024	
9	0,037	1930	12,1	0,175	0,022	

Fall 5. Pat. S., 37 Jahr, Arbeiterfrau. Mutter an Diabetes gestorben. 2 Kinder der Frau haben eine typische exsudative Diathese. Das eine dieser Kinder leidet seit dem 2. Lebensjahr an chronischem Bronchialkatarrh und Asthma.

Beobachtungstag	$\bar{U}$ im Blut pM.	Gesamtharn ccm	Gesamt-N	$\bar{U}$ im Harn	Glykokoll (berechnet)	Bemerkungen.
1	0,038	1530	8,3	0,209	—	
2	—	1420	9,4	—	0,028	
3	0,044	1630	—	0,241	0,024	
4	0,037	1580	8,9	0,210	—	
5	—	1300	7,5	—	0,017	

Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Fall 6. Pat. W., 55 Jahre, Tischler. Es besteht ein erhebliches Asthma und eine chronische trockene Bronchitis. Ein Bruder des Patienten ist Diabetiker, 2 Kinder haben eine sehr charakteristische exsudative Diathese.

Beobachtungstag	$\bar{U}$ im Blut pM.	Gesamtharn ccm	Gesamt-N	$\bar{U}$ im Harn	Glykokoll (berechnet)	Bemerkungen.
1	0,029	1800	11,3	0,215	0,018	
2	0,034	2100	10,5	0,263	0,026	
3	—	2000	—	—	—	
4	0,037	1900	10,9	0,25	0,021	

Fall 7. Pat. R., 32 Jahre, Arbeiter. Vater und ein Onkel gichtkrank. Pat. selbst hat niemals einen Gichtanfall gehabt, leidet aber angeblich besonders im Frühjahr unter sehr erheblichem Asthma. Es besteht auch jetzt chronischer Bronchialkatarrh und chronisches Asthma. Knirschen im linken Knie. Während der Beobachtung gelingt es durch eine Thymusmahlzeit eine sehr erhebliche Exazerbation des asthmatischen Zustandes auszulösen!

Beobachtungstag	$\bar{U}$ im Blut pM.	Gesamtharn ccm	Gesamt-N	$\bar{U}$ im Harn	Glykokoll (berechnet)	Bemerkungen.
1	0,040	1800	9,5	0,220	0,018	
2	0,032	1900	—	0,254	—	
3	—	2300	9,8	—	0,024	Thymusmahlzeit, Asthmaanfall.
4	0,035	1850	10,1	0,193	0,038	
5	0,012	1630	8,5	0,298	0,029	
6	0,028	1950	11,4	0,20	0,021	
7	0,043	2070	8,2	0,213	—	

Fall 8. Pat. L., 38 Jahre. Ein Bruder und eine Schwester leiden an Gicht. Pat. klagt über grosse Atemnot, besonders nachts. Ein Kind hat deutliche exsudative Diathese. Pat. hat ausser einer leichten Retroflexio uteri chronischen Bronchialkatarrh und chronisches Asthma.

Beobachtungstag	$\bar{U}$ im Blut pM.	Gesamtharn ccm	Gesamt-N	$\bar{U}$ im Harn	Glykokoll (berechnet)	Bemerkungen.
1	0,049	1600	8,3	0,241	0,029	
2	0,041	1380	—	0,198	—	
3	0,037	1420	9,5	0,183	0,021	

Fall 9. Pat. Sch., 60 Jahre, Werkmeister. Anamnestisch und familiär nichts von Belang. Der Patient, der schwächlich ist und keinesfalls den Eindruck der konstitutionellen Gicht macht, hat seit 20 Jahren Atemnot. Es besteht chronische Bronchitis und Asthma. — Während der Beobachtung Asthmaanfall.

Beobachtungstag	$\bar{U}$ im Blut pM.	Gesamtharn ccm	Gesamt-N	$\bar{U}$ im Harn	Glykokoll (berechnet)	Bemerkungen.
1	0,04	—	10,3	0,242	0.02	
2	0,037	2100	9,5	0,179	0,017	
3	—	1900	—	—	0,029	
4	—	1780	11,3	0,259	0,018	
5	0,032	2030	—	0,101	0,034	Anakritische Depress., Asthmaanfall, Harnsäureflut.
6	0,051	1850	9,7	0,37	0,012	
7	0,04	2140	—	0,493	0,013	
8	0,029	1980	11,1	0,259	0,021	

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:32 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

XXII.

Ueber Mediastino-Pericarditis adhaesiva.

Von

Priv.-Doz. Dr. **D. de Vries Reilingh** in Groningen.

(Hierzu Tafeln IV und V.)

Eines der wichtigsten Symptome, welche mit der Mediastino-Perikarditis in Verbindung gebracht werden, ist der Pulsus paradoxus, d. h. das Kleinerwerden bzw. das Verschwinden des Pulsschlages in den Arterien während der Inspiration.

Wenn wir der Geschichte einer Krankheit oder eines Symptomes nachspüren, so ist die Wahrscheinlichkeit gross, dass wir dabei auf zwei Namen stossen: Griesinger und Kussmaul. Das ist auch hier der Fall. Nachdem im Jahre 1854 Griesinger den Pulsus paradoxus beschrieben hatte, war es 1873 Kussmaul[1]), welcher diesen Puls mit der Mediastino-Perikarditis in Verbindung brachte und ihm den Namen Pulsus paradoxus oder Pulsus inspiratione intermittens gab.

Eine Zeitlang hat dann der Pulsus paradoxus als pathognomonisches Symptom dieser Krankheit allgemeine Geltung gehabt.

Schon 1877 zeigte Sommerbrodt[2]) jedoch, dass der Pulsus paradoxus nichts anderes war als eine Verstärkung einer durchaus physiologischen Erscheinung (Barry, 1827), dass nämlich bei jeder Inspiration, auch bei gesunden Menschen, der negative Druck im Thorax, der sowohl Blut als Luft in den Thorakalraum ansaugt, die Ursache eines Kleinerwerdens des Pulses in dieser Atmungsphase ist. Später hat Wiersma[3]) gefunden, dass auch ein reflektorischer Nerveneinfluss, der sehr stark von zentralen Zuständen, wie z. B. der Aufmerksamkeit, abhängig ist, bei normalen Menschen während der Respiration Aenderungen des Pulsrhythmus und der Pulsgrösse im gleichen Sinne hervorrufen kann. Mit diesem Nerveneinfluss brauchen wir uns jedoch hier nicht weiter zu beschäftigen, weil dieser wohl nie so grosse Schwankungen der Pulshöhe verursacht, dass von einem Pulsus paradoxus die Rede sein kann.

Nach der Publikation Sommerbrodts hat man in der umfangreichen Literatur, welche späterhin über dieses Symptom entstanden ist, vielfach in zweierlei Hinsicht gesündigt.

1) A. Kussmaul, Berliner klin. Wochenschr. 1873.
2) Sommerbrodt, Ebenda. 1877.
3) E. Wiersma, Zeitschr. f. d. ges. Neurologie und Psychiatrie. 1913. Bd. 19.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Erstens dadurch, dass man Kussmaul vorgeworfen hat, dass er den Namen falsch gewählt hätte. Denn das paradoxe Verhalten des Pulsus sei durchaus normal. Wenn man jedoch nachliest, was Kussmaul mit dem Namen gemeint hat, so wird man finden, dass er den Namen nicht im Gegensatz zu dem normalen Pulse, sondern im Gegensatz zu den Herztönen gewählt hat; in dieser Auffassung besteht das Paradoxe im Verhalten des Pulsus auch jetzt noch zu Recht, indem, während der Puls inspiratorisch kleiner wird, man bei der Auskultation bei der In- und Exspiration an den Herztönen keine Intensitätsänderung verspürt. Dieser Unterschied zwischen dem Verhalten von Puls und Herztönen, der bei der physiologischen, inspiratorischen Verringerung der Pulshöhe nicht so auffällig ist wie beim Pulsus paradoxus, war eben, was Kussmaul paradox nannte.

Zweitens dadurch, dass man, wie es z. B. Huchard[1]) tat, annahm, dass der Pulsus paradoxus bei der Mediastino-Perikarditis in derselben Weise entstände wie bei normalen Menschen, nämlich durch inspiratorische Ansaugung des Blutes in den Thoraxraum. Vielleicht mag dies der Fall sein in gewissen Fällen von Pericarditis adhaesiva ohne Mediastinitis, wo also nur die Perikardialblätter mit einander verwachsen sind; allein wenn dabei ausserdem eine Mediastinitis im Spiele ist, werden noch weitere Ursachen des Entstehens in Betracht kommen (s. weiter unten).

Wenckebach[2]) hat in der Frage der klinischen Bedeutung des Pulsus paradoxus mit einem Schlage Ordnung geschaffen. Er unterscheidet drei Hauptursachen des Kleinerwerdens des Radialpulses während der Inspiration:

I. eine extrathorakale,
II. eine dynamische,
III. eine mechanische.

Ad I. Der extrathorakal entstandene Pulsus paradoxus hat mit der Mediastino-Perikarditis nichts zu tun. Er entsteht, wenn die Art. subclavia bei der Hebung des Brustkorbes zwischen der ersten Rippe und dem Schlüsselbein zusammengedrückt wird. Wenckebach beschreibt einen überzeugenden Fall, wo die Hebung des Schultergürtels das Phänomen sofort zum Verschwinden brachte, und er erinnert daran, dass jeder normale Mensch seinen Puls zum Verschwinden bringen kann, wenn er „auf einem Stuhle sitzend, den Sitz mit beiden Händen greift, und nun, bei fixiertem Schultergürtel, einatmet".

Ich bin in der Lage, noch eine andere extrathorakal entstandene Form von Pulsus paradoxus vorzuführen. Es handelte sich um einen Mann mit multiplen Neurofibromen. Eines dieser Neurofibrome

1) Huchard, Traité clin. des maladies du coeur et de l'aorte. 1905. T. III. p. 146.

2) Wenckebach, Die unregelmässige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung. 1914.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

war offenbar so gelagert, dass bei jeder Inspiration ein Druck auf die linke Art. subclavia ausgeübt wurde, so dass auf der linken Seite ein ausgesprochener Pulsus paradoxus zu Tage trat, auf der rechten Seite jedoch der Puls ganz das normale Verhalten zeigte. Wir haben es somit hier mit einem Falle von einseitigem Pulsus paradoxus zu tun (Fig. 1).

In verschiedener Lage des Patienten war das Phänomen verschieden stark ausgesprochen, sodass bisweilen der linke Pulsus radialis inspiratorisch fast ganz zum Verschwinden gebracht werden konnte (Fig. 2).

Während der Exspiration und der Respirationspause war die Pulshöhe die gleiche, wie es auch ganz verständlich ist, da in diesen beiden Phasen der Atmung der Puls voll unter dem Neurofibrom hindurch schlagen kann. Bemerkenswert ist vielleicht, dass die Dauer der Arteriendilatation auf der linken Seite während der Inspiration verlängert war. Ungezwungen lässt sich dieses Phänomen erklären durch die Schwierigkeit, womit das Blut während der Inspiration unter dem drückenden Neurofibrom hindurch gepresst wird.

Ganz im Einklange mit der lokalen Ursache des Pulsus paradoxus in diesem Falle steht die Tatsache, dass in den Venen am Halse keine besonderen Erscheinungen zu beobachten waren, dass jedenfalls keine inspiratorische Anschwellung dieser Venen vorhanden war.

Ad II. Unter den aus dynamischen Ursachen entstehenden Fällen von Pulsus paradoxus versteht Wenckebach diejenigen, welche durch, aus verschiedenen Faktoren verstärkten, normalen Atmungseinfluss zustande kommen, wie z. B. sehr tiefe und schnelle Inspirationen, behinderten Lufteintritt in die Lungen (Croup, Müllers Versuch), starke Einengung der Atmungsoberfläche (grössere pleuritische Exsudate usw.), Atonie und Muskelschwäche des Herzens (sub finem vitae u. a.), schlechte Füllung der Aorta (starke Anämie), Aneurysmen (Frank), offener Ductus Botalli (Frank) usw. In allen Fällen ist also entweder die inspiratorische Ansaugung verstärkt oder der Effekt einer normalen inspiratorischen Ansaugung durch Nachgiebigkeit der Wandungen der Zirkulationsorgane vergrössert.

Pathognomonisch für diese Fälle von Pulsus paradoxus hält Wenckebach

a) ein starkes Zusammenfallen der Venen am Halse bei der Inspiration, weil eben die inspiratorische Ansaugung im Thoraxraume verstärkt ist,

b) dass die Pulswelle während der Inspiration am kleinsten, während der Exspiration am grössten, in der Atempause von mittlerer Grösse ist. Auch dies ist verständlich, wenn man bedenkt, dass während der Ausatmung eine verstärkte Auspressung des Blutes aus dem Thoraxraum stattfindet, während der Atempause jedoch keine Auspressung (und kein Ansaugen) vorhanden ist.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ad III. Schliesslich bleibt noch der mechanisch verursachte Pulsus paradoxus, welcher uns jetzt am meisten interessiert, weil hierunter der Pulsus paradoxus bei der schwieligen Mediastino-Perikarditis zu rubrizieren ist.

Charakteristisch für diese Form des Pulsus paradoxus ist nach Wenckebach, dass die Pulswellen während der Inspiration am kleinsten, während der Atempause am grössten und während der Exspiration von mittlerer Grösse sind, weil eben das Herz, das hinten, vorn, unten, überall mit Brustwand, Rücken und Zwerchfell verlötet ist, in extremer Inspirationsstellung am schlechtesten, während extremer Exspirationsstellung (also während der Atempause) noch am besten arbeiten kann.

Dieses Postulat trifft bei einem Falle von Mediastino-Pericarditis adhaesiva völlig zu, welchen ich in der Groninger Klinik zu analysieren Gelegenheit hatte.

Es handelte sich um einen 33jährigen Stuckarbeiter, der am 21. 8. 1913 in der inneren Klinik zu Groningen aufgenommen wurde. Die Anamnese ergab keine hereditäre Veranlagung, namentlich nicht für Tuberkulose. Er selbst hat niemals eine ernstere Krankheit überstanden. Im Juli 1913 bekam er Oedema pedum; dieses Oedem wanderte ziemlich schnell höher hinauf, so dass bald auch der Bauch zu schwellen anfang. Erst später wurde auch das Gesicht ödematös. Der Patient konnte bald nicht mehr gehen. Er wurde kurzatmig, fing an zu husten und expektorierte ein wenig schleimiges Sputum ohne Blut. Niemals hatte er über Nachtschweiss, niemals auch über Herzklopfen zu klagen. Die 24stündige Urinmenge war klein, die Defäkation normal. Lues wird in Abrede gestellt.

Der Status am 27. 8. war folgender: Der Kranke ist offenbar sehr dyspnoisch, er hat Orthopnoe. Er sieht ödematös und zyanotisch aus. Die Lippen sind blau verfärbt, wie auch die Ohren. Die Vena jugularis externa ist stark angeschwollen. Atmungsfrequenz 30 pro Minute. Der Puls ist ziemlich gespannt, unregelmässig und inäqual.

Das Oedem im Gesicht ist hart; am Halse inframaxillar eine 3 cm lange Narbe. Die Narbe rührt von einer Drüsenoperation im Jahre 1903 her.

Der Brustkorb ist symmetrisch gebaut; die linke Seite wird bei der Atmung besser und ausgiebiger bewegt als die rechte. Auf beiden Seiten findet sich an der Hinterfläche ein etwa 3 fingerbreites Exsudat. Die linke Spitze ist schwach gedämpft. Im übrigen werden keine abnormen Symptome auf den Lungen beobachtet.

Die Herzdämpfung geht nach rechts bis 1 fingerbreit ausserhalb der rechten Sternallinie, nach links bis in die Papillarlinie, nach oben bis zur 4. Rippe. Der Spitzenstoss ist weder sicht- noch fühlbar. Das Manubrium sterni ist gedämpft. Die Herztöne sind schwach, aber rein, zeigen keine abnorme Verstärkungen.

Die Hautvenen am Abdomen sind angeschwollen, die Haut selbst ist leicht ödematös. Im Bauche viel Flüssigkeit, der Bauchumfang über den Nabel beträgt 98 cm. Dämpfung des Perkussionsschalls bis zum Nabel.

Die Leber ist handbreit unter dem Rippenbogen zu fühlen, ist somit sehr gross. Sie fühlt sich sehr derb an. Ihr Rand ist dick und hart.

Die Milz ist nicht zu fühlen.

Skrotum und Penis sind ödematös.

Die Beine und der Rücken bis zum 12. Processus spinosus sind stark geschwollen, Arme und Hände dagegen nicht.

Der Urin enthält viel Albumen (Esbach 2 pM.) und hyaline Zylinder. Spezifisches Gewicht 1012. Eine Probepunktion unmittelbar rechts vom rechten Sternalrande ist

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

negativ. Eine Röntgenaufnahme weist ziemlich viele Stränge in der rechten Lunge auf. Im ganzen ist die rechte Lunge weniger lufthaltig als die linke. Herzschatten verbreitert. Wassermann-Reaktion negativ.

Zur Diagnose war es notwendig, die verschiedenen Symptome näher zu analysieren. Fangen wir mit der Zirkulation an.

Die Pulskurven lassen einen überaus deutlichen Pulsus paradoxus erkennen (Fig. 3). Während jeder Inspiration fangen die Pulse an kleiner, während jeder Exspiration dagegen grösser zu werden. Am grössten sind sie bei der ruhigen Atmung gegen Ende der Exspiration; wo eine Atempause vorhanden ist, fallen die grössten Pulse in diese Phase der Atmung. Meistenteils jedoch ist die Atempause wegen der ziemlich grossen Atemfrequenz bei gewöhnlicher Atmung fast gar nicht vorhanden. Wenn aber, wie bei tiefer Atmung, die Atempause deutlich ausgesprochen erscheint, fallen, wie erwähnt, die grössten Pulse ganz regelmässig in diese Phase.

Dieser Puls entspricht also in jeder Hinsicht dem paradoxen Pulse aus mechanischen Ursachen nach Wenckebach. (Nur sieht man oftmals, wenn der Puls im Anfange der Exspiration auftritt, dass dieser Puls ganz klein ausfällt. In allen einschlägigen Kurven des Pulsus paradoxus, namentlich bei solchen aus mechanischen Ursachen, auch in den Kurven, welche Wenckebach mitteilt, sieht man dieses Phänomen. Dies ist aber nicht verwunderlich, wenn man bedenkt, dass eben bei den mechanischen Störungen durch Verlötung des Herzens das Herz am schlechtesten arbeiten kann in der Nähe der Inspirationsstellung, am besten in der Nähe der Exspirationstellung.)

Es lag also bei dieser Form des Pulsus paradoxus nahe, an eine Mediastino-Pericarditis adhaesiva zu denken.

Nun hebt Wenckebach hervor, dass dieser Puls doch noch nicht ganz pathognomonisch ist für die Mediastino-Perikarditis, sondern auch „bei örtlichen Verwachsungen der rechten Lunge mit dem Zwerchfell, wo bei jeder Inspiration vom rechten Lungenstiel ein Druck auf die Venae cavae und den rechten Vorhof ausgeübt wird", sowie bei extremem Tiefstand des Zwerchfells vorkommen kann. Letzterer Umstand war aus der Röntgenaufnahme in unserem Falle wohl mit Sicherheit auszuschliessen, mit ersterer Möglichkeit aber musste man wegen der auf der Platte sichtbaren Stränge doch noch rechnen.

Es galt also noch weitere Merkmale zu suchen, welche uns zur richtigen Diagnose führen konnten.

Unter diesen steht wohl in erster Linie das Verhalten der Halsvenen. Nach Wenckebach sollen sie während der Inspiration anschwellen, statt, wie bei normalen Menschen, abzuschwellen. Die Erklärung dieses Phänomens liegt auf der Hand, wenn man bedenkt, dass eben die mechanisch veranlasste mangelhafte Systole das Blut während der Inspiration in ungenügender Weise aus dem Herzen austreibt, so dass

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

auch während der Diastole, die wohl auch durch dieselben Verwachsungen gerade bei der Inspiration schlecht ausfällt, eine ungenügende inspiratorische Ansaugung des Blutes aus den Venen stattfindet. Bei unserem Patienten waren die Venen am Halse prall gefüllt, so dass eine weitere Anschwellung während der Inspiration nicht zu sehen war. Sicher war aber auch nicht die leiseste Abschwellung in der Inspirationsphase vorhanden.

Das Friedreichsche Phänomen, des diastolischen Kollapses der Halsvenen, welches Mackenzie[1]) als pathognomonisch für adhäsive Perikarditis erachtet, Wenckebach jedoch auch bei starker Stauung und stark erweitertem Herzen beobachtete, dagegen bei Pericarditis adhaesiva in einem stark ausgesprochenen Falle vermisste, war auch in unserem Falle nicht vorhanden.

Ein anderes Phänomen, der negative Ictus cordis, vermochten wir nicht zu registrieren, offenbar weil der Ictus cordis hinten gegen die 7. Rippe anschlug, wo die Herztöne am deutlichsten zu hören waren. Ein Iktus war jedenfalls weder zu sehen, noch zu fühlen. Vielleicht war das Herz unseres Kranken zu schwach, um den Brustkorb bei der Systole einzuziehen. Dazu gehört ja nach vielen Autoren noch eine gewisse Kraft des Herzens.

Eine systolische Einziehung der unteren Interkostalräume der linken Seite hinten (Zeichen von Broadbent, S. Mackenzie, l. c.) vermissten wir in unserem Falle ebenfalls.

Der Blutdruck, mittels der schmalen Riva-Roccischen Manschette gemessen, betrug in unserem Falle 144 mm Hg, war demnach wohl etwas zu niedrig. Der Radialpuls war klein.

Die Leberschwellung war sehr bedeutend, wie es Wenckebach[2]) bei der Pericarditis adhaesiva verlangt und erklärt.

Allein, so wichtig diese Symptome zur Komplettierung der Diagnose sind, so vermögen sie doch nicht die Diagnose sicher zu begründen, weil sie eben auch bei anderen Krankheiten vielmals vorkommen.

Ungleich wichtiger aber war das Verhalten der Atmungskurven. Um diese richtig zu deuten, müssen wir etwas weiter ausholen. Ich benutze diese Gelegenheit, um einiges bezüglich der Verwertung von Atmungskurven überhaupt mitzuteilen, das ich bis jetzt — etwas ausführlicher — erst in holländischer Sprache veröffentlicht habe[3 u. 4]).

Bekanntlich wird die Atmungskurve meistenteils mittels der sogenannten Umschnürungsmethode registriert, d. h. um den Thorax wird ein Band gelegt, dessen Enden mit den mit Kautschuckmembranen ver-

1) Mackenzie, Diseases of the heart. 1910. p. 254.

2) Wenckebach, Volkmanns Vorträge. N. F. Innere Med. 1907. Nr. 140 u. 141.

3) de Vries Reilingh, Over de registratie der ademhaling. Ned. Tydschr. v. Geneesk. 1912. I. No. 9.

4) de Vries Reilingh und Rochat, Paradoxe ademhaling. Ibid. No. 20.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sehenen Flachseiten eines starren Zylinders verbunden sind. Jeder Zug bei der Inspiration buchtet also die Kautschukmembranen aus und die Luft im Zylinder wird verdünnt. Wird also das Innere des Zylinders von vornherein mit einem Mareyschen Tambour mittels Kautschukschlauches in Verbindung gesetzt, so wird eine negative Kurve auf dem Kymographion geschrieben, d. h. bei jeder Inspiration senkt sich die Kurve, bei jeder Exspiration hebt sie sich (Marey). Legt man aber das Band um den Thorax über einen gewöhnlichen Mareyschen Pulsschreiber, so wird dieser bei jeder Inspiration eingedrückt, somit schreibt ein damit verbundener Mareyscher Tambour eine positive Kurve, d. h. bei jeder Inspiration hebt sich die Kurve, bei jeder Exspiration senkt sie sich. Diese Methode habe ich im Anfange meiner Untersuchungen bevorzugt.

Meist wird zur Registrierung der Atmung in dieser Weise nur die Brustkurve aufgenommen und man meint dann hinreichend über die verschiedenen Atmungsphasen orientiert zu sein.

Wenn man aber gleichzeitig mit der in dieser Weise registrierten Brustatmungskurve eine in der nämlichen Weise aufgenommene Bauchatmungskurve aufzeichnet, so wird man sich überzeugen, dass die Brustatmungskurve, mit der Umschnürungsmethode gewonnen, absolut unzuverlässig ist.

Es zeigt sich, dass in sehr vielen Fällen die Atmungskurven von Brust und Bauch nicht synchron verlaufen. Es kann dies in sehr verschiedenen Graden der Fall sein. Sehr oft finden wir im Anfange der Brusteinatmung eine kleine negative, im Anfange der Brustausatmung eine kleine positive Periode (Fig. 4). Manchmal steigern sich diese umgekehrten Perioden in dem Maasse, dass die Brustkurve geradezu das negative Bild der Bauchkurve wird (Fig. 5).

Teilweise schon durch Anlegung des Umschnürungsbandes über die Kleider der Versuchspersonen, sicherer aber noch durch die weiter unten zu beschreibende „Hebelmethode", lässt sich beweisen, dass hier zweierlei Einflüsse im Spiel sein können, welche die Brustatmungskurve beeinträchtigen. Erstens der Umstand, dass bei jeder Inspiration die Weichteile zwischen den Rippen eingezogen, bei jeder Exspiration ausgebuchtet werden. Dieses Verhalten der Zwischenrippenräume macht sich auf der Schnur geltend, wenn die Kapsel auf dem Sternum, auf der Kapsel selbst, wenn sie im Interkostalraum liegt. Durch Zwischenlagerung schwerer Bleistücke lässt sich dies beweisen (Fig. 6).

Zweitens kann festgestellt werden, dass im ersten Beginn der Inspiration infolge der Luftdruckerniedrigung im Thoraxraum durch die Zwerchfellkontraktion der Thorax als Ganzes oftmals ein wenig eingezogen, im Beginn der Exspiration durch Luftdrucksteigerung ein wenig ausgebuchtet wird.

Diese Tatsachen lassen sich leicht demonstrieren, wenn man die Kurven, die mittels der Umschnürungsmethode gewonnen sind, vergleicht

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

mit denjenigen, welche mittels der Hebelmethode aufgenommen wurden. Die hierbei angewendete Vorrichtung besteht in einem in allen Richtungen (Fig. 7) verstellbaren Hebel, dessen eines Ende auf eine Mareysche Kapsel drückt, die durch einen Kautschukschlauch mit einer Schreibekapsel verbunden ist und dessen anderer Arm einer auf den zu untersuchenden Stellen des Thorax festgeklebten polierten Kupferplatte aufliegt. So ist natürlich jeder Einfluss der Interkostalräume ausgeschlossen und es wird dadurch ermöglicht, die verschiedenen Thoraxpartien isoliert zu untersuchen, was mittels der Umschnürungsmethode niemals gelingen kann.

Wie gesagt, zeigte sich auf diese Weise, dass die umgekehrten Brustkurven der Umschnürungsmethode wieder mit der Bauchkurve synchron verliefen und positiv wurden, nur dass im Anfange jeder Atmungsphase noch oftmals ein kurzes negatives Stück in der Brustkurve bemerkbar war, als Ausdruck der durch die Zwerchfellbewegungen verursachten Luftdruckänderungen im Innern des Thoraxraumes (Fig. 8).

Dieses nahezu synchrone Verhalten der Brustkurven mit der Bauchkurve war somit eine Bestätigung der Richtigkeit dieser letzteren, was auch von vornherein wahrscheinlich war. Nur in ganz vereinzelten Fällen, wo wahrscheinlich die Thoraxmuskulatur über das Zwerchfell überwog, haben wir eine kurze Strecke ein Nachfolgen der Bauchkurve im Anfange jeder Respirationsphase konstatieren können. Wenn somit, wie ich ausdrücklich postuliere, in jedem Falle, wo man die Atmung studieren will, Brust- und Bauchkurven aufgezeichnet werden, und zwar die erstere mittels der Hebelmethode, die zweite mittels der Umschnürungsmethode, so geht man den einzigen Weg, auf welchem Irrtümer ausgeschlossen sind. Es würde nicht schwer sein an zahlreichen Kurven der einschlägigen Literatur die Fehler, welche zu irrigen Schlussfolgerungen Veranlassung gegeben haben, zu demonstrieren[1]).

Weiter fortfahrend mit der Registrierung der Atmung in dieser Weise konnten wir bei einigen Krankheiten ein paar interessante Beobachtungen machen; so in erster Linie bei Emphysema pulmonum mit Tiefstand des Zwerchfelles, in anderer Hinsicht bei unserem Kranken.

Bei Emphysema pulmonum fanden wir, dass sehr oft, besonders bei ziemlich weit vorgeschrittenen Fällen, die unteren Thoraxpartien während der Inspiration eingezogen, während der Exspiration ausgebuchtet werden, somit ein ganz paradoxes Verhalten zeigen (Fig. 9). Was Wenckebach bei Enteroptose und tiefstehendem Diaphragma für möglich erachtet, jedoch noch nicht wahrgenommen hat, wird hier zur Tatsache. Die Erklärung muss selbstverständlich dieselbe sein, wie sie Wenckebach nach dem Vorgange Duchennes[2]) für den paradoxen Atem-

1) Man siehe z. B. die Kurven in Hofbauer, Semiologie und Differentialdiagnostik der Kurzatmigkeit. 1904.

2) Duchenne, Physiologie des Mouvements. 1867.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

mechanismus bei der Enteroptose gegeben hat; nämlich, dass das flache Diaphragma bei seiner Kontraktion die Rippen nicht wie das normal gewölbte hochhebt und durch die Eigenart der Kosto-Vertebralgelenke nach auswärts bewegen kann, sondern ganz einfach die Rippen einzieht. Nach uns hat auch M. Creyx[1]) diese Tatsache bei Emphysematikern beobachtet und er schreibt wörtlich: „Les mouvements de la base de la poitrine se trouvaient inversés; pendant l'inspiration les côtes inférieures se retractaient comme si le diaphragme les eut attirées directement vers son centre phrénique". Er schliesst sich meiner Erklärung dann auch ganz und gar an.

Ein entgegengesetztes Verhalten der oberen und unteren Thoraxpartien lässt sich bei Emphysematikern mittels der Hebelmethode sehr oft nachweisen (Fig. 10) und es darf nicht wundernehmen, welch einen schlechten Einfluss diese Verminderung des Atemmechanismus auf den Gaswechsel in den Lungen haben muss. Bei einem solchen Emphysematiker fand Creyx eine vitale Kapazität von nur 60 cl.

Bei unserem Kranken haben wir mittels der Hebelmethode sehr interessante Tatsachen an den Atmungskurven demonstrieren können, welche sehr wesentlich zur Feststellung der Diagnose mitgewirkt haben. Ich brauche nur auf die beigegebenen Kurven zu verweisen, um dies dem Leser klar zu machen.

In Fig. 11 sind untereinander aufgeschrieben worden die Atmungskurven von:

1. Unterende des Corpus sterni und Bauch.
2. Rechte Seite, ein wenig innerhalb und unterhalb der Papille, Bauch.
3. Linke Seite, ein wenig innerhalb und unterhalb der Papille, Bauch.

Die Zeit ist in jedem Falle in $^1/_5$ Sekunden markiert.

Wir sehen an der ersten Kurve, wie das Unterende des Corpus sterni (nahe am Proc. xiphoideus) bei jeder Inspiration eingezogen, bei jeder Exspiration ausgebuchtet, man möchte sagen freigegeben wird, wie also die Respiration an dieser Stelle sich vollkommen paradox verhält. Nebenbei bemerkt, sehen wir, dass im ersten Anfange der Inspiration die Bauchkurve bisweilen etwas eingezogen zu werden scheint, wie wir das auch bei normalen Menschen öfter zu beobachten in der Lage waren (vgl. oben).

An der zweiten Kurve erkennen wir, dass eine Stelle der rechten Seite, ein wenig innerhalb und unterhalb der Papille gelagert, ganz das nämliche paradoxe Verhalten der Respiration zeigt.

Und schliesslich sehen wir an der dritten Kurve wie die Respiration derselben Stelle der linken Seite nahezu normale Verhältnisse aufweist.

---

1) M. Creyx, Les variations respiratoires etc. Thèse de Bordeaux. 1912.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wir fanden also, dass die rechte Seite unten und das Unterende des Corpus sterni bei jeder Inspiration stark eingezogen, bei jeder Exspiration wieder freigegeben wurden, und dass die linke Seite, wie in der Norm, bei jeder Inspiration ausgebuchtet, bei jeder Exspiration eingezogen wurde. Beide Seiten verhielten sich also entgegengesetzt; das untere Ende des Corpus sterni verhielt sich wie die rechte Seite, d. h. zeigte paradoxe Atmung.

Die weitere Untersuchung ergab aber noch mehr Interessantes. Wenn wir die Atmungskurven (Fig. 12) der rechten Seite oberhalb der Papille registrieren und mit den Atmungskurven der rechten Seite unterhalb der Papille vergleichen, so zeigte sich, dass unterhalb der Papille die Atmung paradox, oberhalb der Papille jedoch fast normal war.

Daraus ging ganz deutlich hervor, dass lokale Einflüsse diese lokale paradoxe Atmung verursachen mussten.

Wenn wir uns erinnern, dass das Herz nach der rechten Seite verzogen war, und dass röntgenologisch in der rechten Lunge Stränge und weniger Luftgehalt konstatiert wurden, und dass ein Pulsus paradoxus, starke Leberschwellung usw. vorhanden waren, so liegt es nahe, die Diagnose Mediastino-Pericarditis adhaesiva zu stellen. Ein Tiefstand des Diaphragma war hier nicht vorhanden und vermag nach meinen Erfahrungen eine so lokale einseitige paradoxe Atmung auch nicht zu verursachen. Diese konnte nur ungezwungen erklärt werden durch Verlötung des Herzens mit dem Perikard und die Verwachsung des Herzbeutels mit der hinteren und vorderen Thoraxwand und dem Diaphragma durch eine Mediastino-Perikarditis. Das Zwerchfell muss dann bei einer Kontraktionsbewegung Herz, Perikard, vordere und seitliche untere Thoraxwand mitnehmen, folglich die Thoraxwand bei der Inspiration nach innen ziehen, wie dies auch Wenckebach annimmt.

Auch photographisch konnten wir, wie es auch Wenckebach schon getan hat, eine Einziehung des unteren Endes des Sternums festlegen (Fig. 13).

So hatten wir das Symptom gefunden und registriert, welches Wenckebach wohl mit Recht als pathognomonisch für die Mediastino-Pericarditis adhaesiva hält und eingehend erklärt.

Meines Erachtens aber können alle unsere Kurven der paradoxen Atmung hierdurch allein noch nicht genügend erklärt werden. So weit war das Herz nicht nach rechts gerückt, dass eine Einziehung der ganzen rechten Seite, wie es bei unserem Kranken zu beobachten war, dadurch verursacht werden konnte. Ich war der Ansicht, dass auch eine Pleuritis der rechten Seite mit Verwachsungen der Pleurablätter untereinander, dem Mediastinum und dem Zwerchfell angenommen werden musste, wodurch dann auch die Einziehung der unteren Hälfte der rechten Seite auf die nämliche Weise erklärt werden könnte, wie die Einziehung des Corpus sterni.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Diagnose wurde also gestellt auf: Pleuro-Mediastino-Pericarditis adhaesiva.

Schade war es, dass ich den Venendruck nicht gemessen habe. Vielleicht wären dabei noch einige interessante Tatsachen zu beobachten gewesen. Aber erst nach dem Tode des Kranken habe ich eine einfache und zuverlässige Methode zur Venendruckbestimmung gefunden. Ganz kurz will ich diese hier noch mitteilen.

Wir geben zur Venendruckbestimmung an den Armen dem Patienten in beide Hände einen kleinen Plethysmographen nach Wiersma[1]) (Zur Venendruckbestimmung in den Beinen brauchen wir um beide Unterschenkel einen Luftplethysmographen). Beide Plethysmographen werden mit je einer Mareyschen Schreibkapsel verbunden. Die eine schreibt auf dem Kymographion nur eine Kontrollkurve. Um den anderen Arm aber applizieren wir eine Blutdruckmanschette. In diese pumpen wir Luft hinein, bis die Kurve dieses Armes anfängt zu steigen. Dies beweist, dass Blutstauung (Fig. 14) in den Händen entsteht, dass also die Venen anfangen, durch den Manschettendruck komprimiert zu werden. Der abgelesene Druck minus dem auf mm Hg reduzierten vertikalen Abstand zwischen Manschette und Artikulation der 3. Rippe mit dem Sternum (ungefähre Einmündungshöhe der Venen in das Herz) ist der Venendruck. Mittels der plethysmographischen Methode ist es also möglich, innerhalb weniger Minuten den maximalen und minimalen Blutdruck, den Einfluss der Arterienwand auf diese beiden, und den Venendruck zu bestimmen und graphisch zu registrieren[2]).

Nun kommen wir auf unseren Kranken zurück; derselbe ist nach vielen Leiden schliesslich am 5. Januar 1914 unter den Symptomen der Herzschwäche und hochgradiger Zyanose gestorben.

Das Sektionsergebnis war folgendes (Dr. Roessingh): Im Abdomen viel Flüssigkeit, klar, dunkelgelb. Peritoneum viscerale und parietale sind besetzt mit sehr zahlreichen nadelkopfgrossen Knötchen, welche bisweilen zu grösseren Konvoluten zusammengeschmolzen sind und dann in der Mitte käsigen Inhalt zeigen. Das Diaphragma steht links am unteren Rande der 6., rechts am unteren Rande der 5. Rippe. Die Leber ist sehr gross, sie steht 3 fingerbreit unter dem Rippenbogen.

Bei der Oeffnung des Thorax fällt die linke Lunge etwas zusammen, die rechte Lunge ist ausserordentlich fest mit der Brustwand verwachsen, sodass sie nur mit der Pleura costalis zusammen auszuschälen ist.

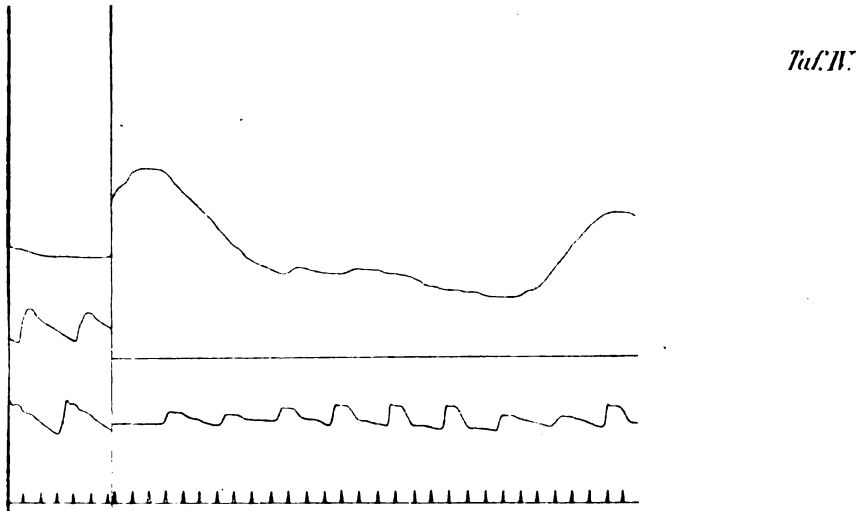
Das Herz ist nach rechts verzogen. Die beiden Perikardialblätter sind miteinander verwachsen. Nur an der Spitze des Herzens ist noch eine kleine Höhle zwischen den beiden Blättern übrig geblieben. Das Mediastinum ist stark verdickt und besteht aus sehr dickem Gewebe. Das Herz ist klein, die Muskel und die Klappen zeigen nichts Abnormes. Die Vena cava sup. und inf. zeigen sklerotische Stellen und sind erweitert. Ebenso die Venae hepaticae (wohl durch starke Druckvermehrung, weshalb die Venendruckbestimmung im Leben sehr erwünscht gewesen wäre. Vgl. oben.)

---

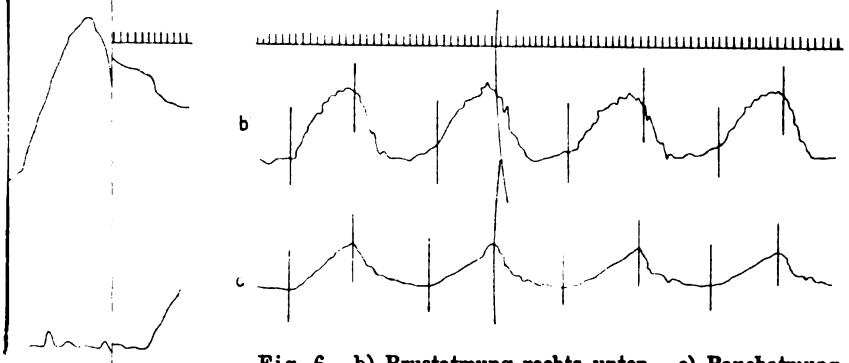
1) E. Wiersma, Handelingen 13. Nat. en Geneesk. Congr. 1911.

2) de Vries Reilingh, Diese Zeitschr. 1913.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

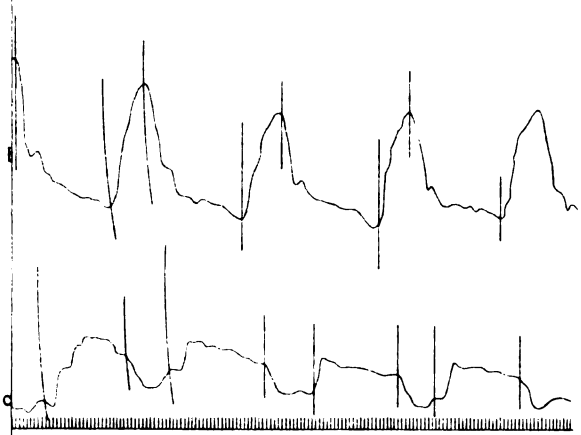


ialis. Un



auchatmung.
der Patien fe Atmung.

Fig. 6. b) Brustatmung rechts unten. c) Bauchatmung. Umschnürungsmethode mit Bleiplatte. Derselbe Mann wie Fig. 5.



10. Emphysema pulmonum. Hebelmethode.
Oben: Kurve der oberen Thoraxpartien.
Unten: Atemkurve der unteren Thoraxpartien.

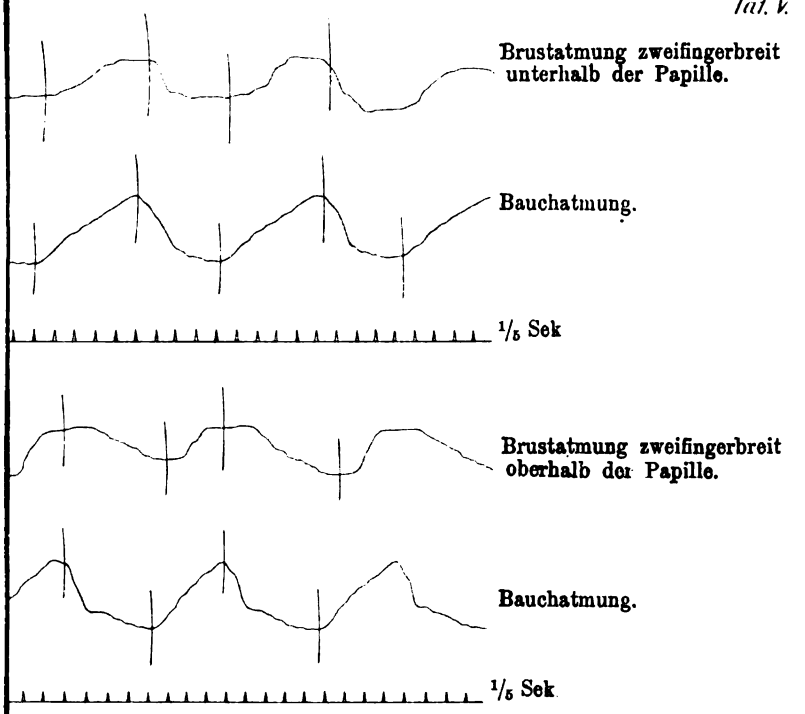
E. Lane, Lith. Inst. Berlin.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

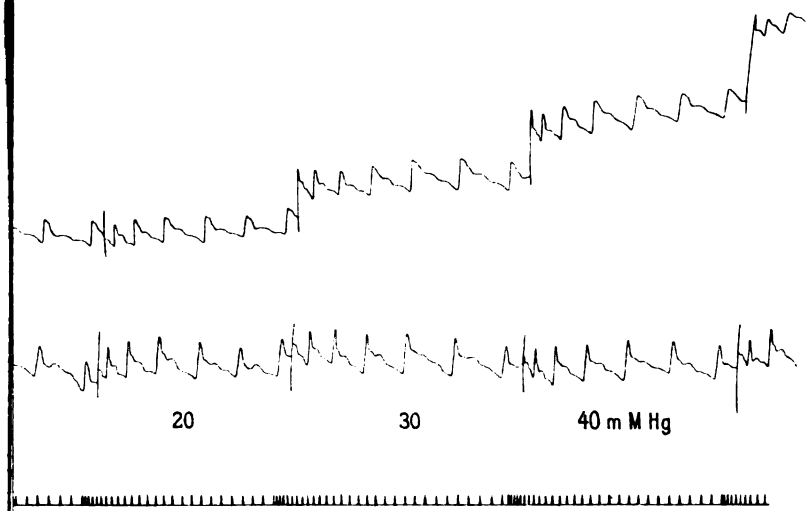
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA



n.



fern geben den Druck in der Manschette (um den rechten Arm gelegt).
phische Pulskurve des linken Armes (Kontrollkurve).
'ulskurve des rechten Armes (mit der Blutdruckmanschette).

F. Laue, Lith. Inst. Berlin.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Die linke Lunge ist mit der Brustwand nicht verwachsen und klein. Die Pleura ist normal. Leichte Atelektase des Unterlappens.

Die rechte Lunge ist sehr voluminös. Die Pleurablätter sind zu einer halbzentimeterdicken Membran zusammengewachsen. Nur an der äussersten Spitze besteht noch ein Rest des Pleuraraumes. In der Spitze kleine Tuberkel. Die rechte Lunge ist ödematös. Von der Pleura her dringen zahlreiche dicke Bindegewebsmembranen in die Lunge vor. Die Bronchialdrüsen sind vergrössert und zeigen käsige Degeneration.

Milz vergrössert, hyperämisch.

Rechte Niere, rechte Nebenniere und rechter Ureter fehlen. Linke Niere und Nebenniere vergrössert und hyperämisch. Keine Nephritis (wie auch der Blutdruck vermuten liess).

Gastritis chronica cyanotica.

In der Leber starke Stauung, sonst nichts Abnormes.

Das Wesentliche aus dem Sektionsprotokoll ergibt also eine vollständige Bestätigung unserer Diagnose. Die Verwachsung von Herz, Perikard, Mediastinum, vorderer und hinterer Brustwand, Diaphragma, Pleura costalis und Pleura pulmonalis der rechten Lunge zu einem festen Gewebe, noch kompletiert durch die in die rechte Lunge hineingewachsenen Bindegewebsmembranen war also, wie wir es auch oben erörtert haben, die Ursache der verschiedenen Symptome: Pulsus paradoxus, Respiratio paradoxa der rechten Unterseite, der Leberschwellung usw.

Umgekehrt gewinnen also auch wieder diese einwandsfrei festgestellten Symptome durch die autoptische Kontrolle eine grosse Bedeutung für die Diagnose der Mediastino-Pericarditis adhaesiva.

Bemerkenswert ist noch, dass wir es hier wieder, wie in einem der Fälle Wenckebachs, mit einem Falle von Polyserositis tuberculosa zu tun haben.

Therapeutisch haben wir selbstverständlich nichts machen können; namentlich wäre die Kardiolyse Brauers in unserem Falle wegen des vorgeschrittenen elenden Zustandes des Patienten, wegen der ausgedehnten Verwachsungen auch der rechten Lunge, und wegen des tuberkulösen Charakters der Krankheit aussichtslos gewesen.

Groningen, März 1915.

Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

XXIII.

Aus der k. u. k. Kranken- und Verwundetenstation in Sternberg
(Chefarzt: Dr. Gottfried Holler).

Zur Vakzinetherapie des Typhus abdominalis.

Von

Dr. **Gottfried Holler,**
Assistent der I. deutschen med. Klinik in Prag (Prof. R. Schmidt).

(Mit 31 Kurven im Text.)

Den Verhältnissen entsprechend erfordert heute die Bekämpfung der Seuchen unser grösstes Interesse. Unter den vom Kriegsschauplatz zurückkehrenden Soldaten beherrscht derzeit der Typhus abdominalis eine Grosszahl der Infektionsfälle. Es sind zur Handhabung einer spezifischen Therapie dieser Seuche in letzter Zeit nunmehr von verschiedener Seite Anforderungen ergangen, und wohl jeder, der Gelegenheit hatte sich mit dieser Behandlungsart vertraut zu machen, wird zugeben, welch grossen Wert ihr weiterer Ausbau für die Behandlung der Infektionskrankheiten zu haben scheint.

Ausserdem kann ich heute auf Grund genauer Beobachtungen nach Vakzineinjektionen über so manches Neue berichten, ich werde Gelegenheit haben Befunde zu zeigen, die vor allem das Interesse der Hämatologen verdienen.

Ueber die Bakteriotherapie des Typhus abdominalis sind schon seit längerer Zeit in der Literatur Erfahrungen niedergelegt. Es wurden erst durch Hitze abgetötete Kulturen verwendet, auch Extrakte aus derartigen Kulturen; derzeit sind es vornehmlich drei Vakzinearten, die Anwendung finden. R. Kraus empfiehlt uns aus Buenos Aires die Vincentsche Aethervakzine, A. Biedls Erfahrungen sprechen für die Anwendung des Besredkaschen Mittels und v. Koranyi in Budapest wieder wandte eine Vakzine an, die nach der Vorschrift von Ichikava hergestellt ist.

Das Vincentsche Mittel besteht aus durch Aether abgetöteten Bazillen, die in Kochsalzlösung aufgeschwemmt sind, und ist polyvalent. Besredka und Ichikava dagegen verwenden lebende Bazillen, die ersterer durch längeres Verweilen in Typhusimmunserum von Pferden, letzterer durch eine gleiche Behandlung mit Serum vom Typhusrekonvaleszenten abschwächt.

Meine Erfahrungen beziehen sich hauptsächlich auf die Anwendungen der Vincentschen Vakzine, die mir bei unserem reichen Material in rund 100 Fällen gute Erfolge gezeigt hat. Ich verwende das Mittel teils subkutan, teils intravenös.

Kontraindikationen sind mir eigentlich bisher nur Blutungen jeder Art, vor allem aus Lunge und Darm. Ausserdem bevorzuge ich bei

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Komplikationen mit heftigen Bronchitiden und Bronchopneumonien die subkutane Verabfolgung. Ebenso nehme ich bei grossen Schwächezuständen, vor allem bei schlechtem Cor, Zuflucht zu subkutanen Injektionen. Wo aber irgend möglich, besonders bei Fällen die im Beginn der Erkrankung stehen, rate ich zu intravenöser Injektion.

Die subkutane Behandlung beginne ich gewöhnlich mit 100 Millionen Keimen und steigere diese Dosis täglich um 25 Millionen. Es ist wichtig, bei so kleinen Einzeldosen die Injektionen Schlag auf Schlag täglich folgen zu lassen [1]).

Die intravenöse Injektion gebrauche ich gewöhnlich in der Dosis von 100 Millionen Keimen, und habe ich schon öfters die Erfahrung gemacht, dass, wenn eine einmalige derartige Injektion entweder gar keinen, oder nicht vollen Erfolg brachte, eine neuerliche Injektion in derselben Dosis schon wenige Tage später prompte Entfieberung bewirkte.

Sehr gerne kombiniere ich intravenöse und subkutane Methode in der Weise, wie ich es weiter unten an mehreren Fällen demonstrieren werde.

Nach einer intravenösen Vakzineinjektion kommt es fast durchwegs zu ziemlich stürmischen Nebenerscheinungen. Unmittelbar nach der Injektion sinkt die Temperatur etwas, gewöhnlich nur um einige Zehntel Grade, manchmal auch um einen Grad. Nach 20—45 Minuten, selten später, kommt es unter raschem Anstieg der Temperatur zu einem recht heftigen Schüttelfrost, der bis zu einer halben Stunde andauert. Die Temperatur erreicht nicht selten 41,5° und mehr, bleibt dann gewöhnlich durch 12 Stunden mit geringen Remissionen hoch, um dann rasch staffelweise, selten ausgesprochen kritisch, abzufallen. Auffallend ist das Wohlbefinden der Patienten bereits am Tage nach einer gelungenen Injektion. Speziell nervöse Symptome verschwinden rasch. Häufig beobachten wir auch am Tage nach der Injektion wiederholt Schweissausbrüche und es besteht bei den Patienten Schlafbedürfnis.

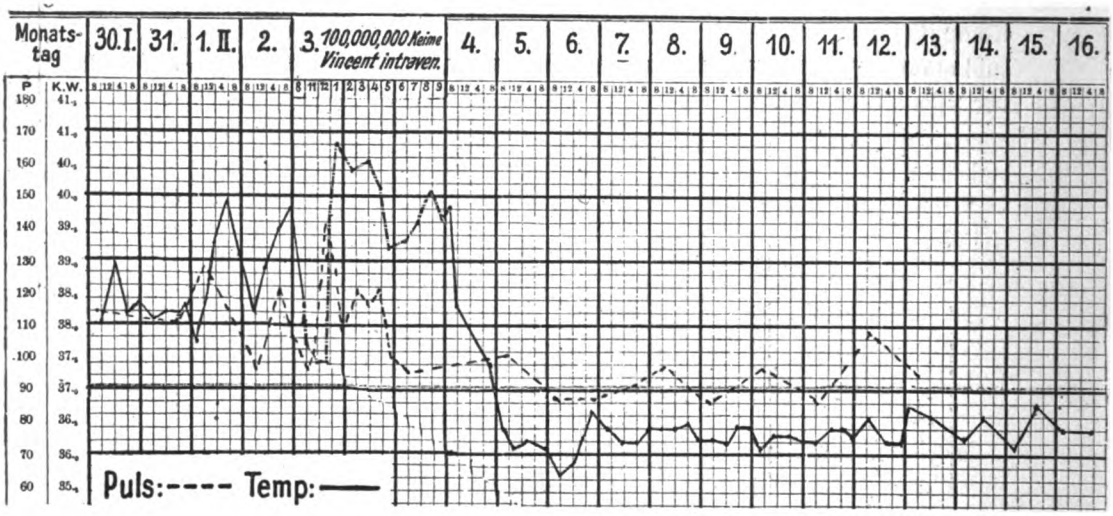
Bei Subkutaninjektionen sind die Nebenerscheinungen wesentlich milder, speziell nach kleinen Dosen ist oft ein leichter Temperaturanstieg und darauffolgender Abfall, gewöhnlich von Schweissausbruch begleitet, das einzig Wahrnehmbare. Zu Schüttelfrösten kommt es erst bei grösseren Dosen.

Sehr interessant ist das Verhalten der Blutbefunde in der Zeit nach einer intravenösen Injektion. Diese gerade, wie auch die Temperaturkurven zeigen uns, dass durch die Vakzinetherapie der Typhus, spezifisch beeinflusst, nach Art eines Abortivfalles ausheilt.

Fall 1. Patient M. S. wurde am 30. 1. fiebernd eingebracht. Diazo positiv, Ficker negativ, Intrakutanprobe positiv, deutlicher Milztumor. In der Zeit vom 1.—7. 2. Diazo fort positiv. Patient erhält am 3. 2. 100 Millionen Keime Vincent intravenös. Daraufhin typische Entfieberung, seitdem fieberfrei. Der zuerst flüssige Stuhl ist am 9. fieberfreien Tage geformt. (Kurve 1.)

1) Details siehe: G. Holler, Erfahrungen über Bakteriotherapie des Typhus abdominalis. Med. Klinik. 1915. Nr. 19.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



Kurve 1.

Blutbefunde:

	Am 2.2. (am Tage vor der Injektion)	Am 11.2. (entfiebert seit 7 Tagen)	Am 13. 2.
Leukozyten	9 930	11 100	12 950
davon sind:			
Polynukleäre (N)	71,0 pCt. (7050)	47,4 pCt. (5250)	52,6 pCt. (6830)
„ (E)	0,1 „ (10)	0,6 „ (70)	0,5 „ (70)
Mastzellen	0 „	0,9 „ (100)	0,9 „ (120)
Splenozyten	3,2 „ (320)	10,3 „ (1150)	8,0 „ (1000)
Lymphozyten	25,7 „ (2550)	40,8 „ (4530)	38,0 „ (4930)

Es handelt sich hier um einen sehr leichten Fall, der auf die Injektion hin sofort ausheilte. Am 8. Tage nach der Injektion finden wir den Blutbefund, wie er für das Rekonvaleszentenstadium des Typhus typisch ist: Leukozytose mit relativer und absoluter Lymphozytose und Eosinophilen.

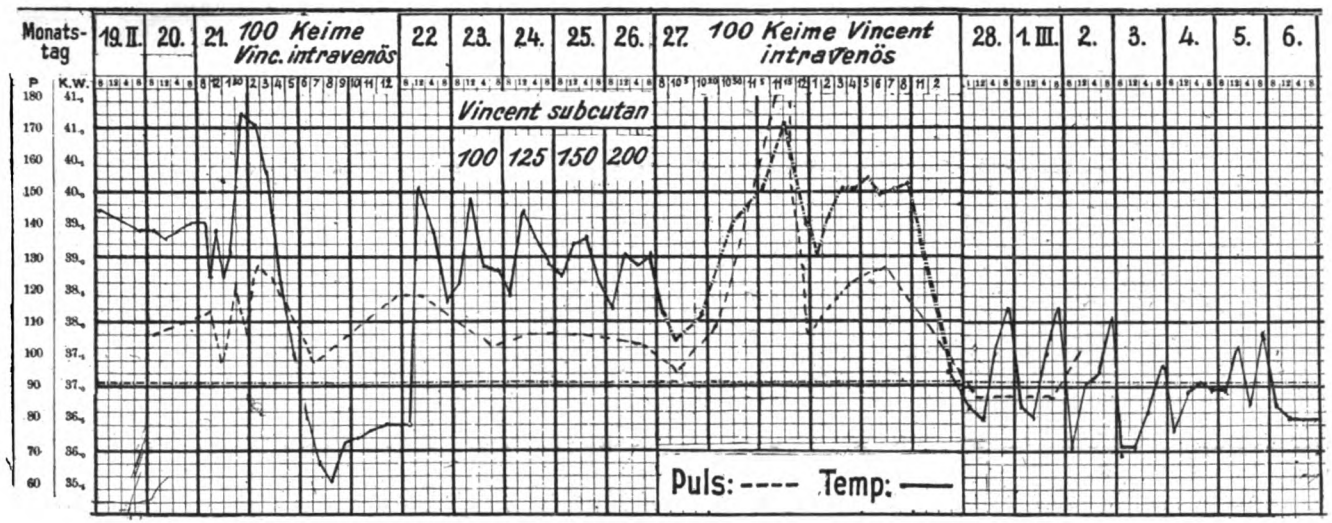
Fall 2. Patient R. Brz. wurde am 19. 2. aufgenommen. Etwas benommen, Zunge typisch, Milz vergrössert, deutlich palpabel; Erbsenpüreestühle. Ficker bis 100 facher Verdünnung komplett positiv. Diazo stark positiv. Neben dem Typhus besteht bei dem Patienten eine sehr heftige Bronchitis. Patient erhält am 21. 2. 100 Millionen Vincent intravenös. (Vgl. nebenstehende Kurve 2.)

Blutbefunde bei der ersten intravenösen Injektion:

	Am 20.2. (am Tage vor der Injektion)	Am 21.2. (zu Beginn des Schüttelfrostes)	Am 21.2. (am Ende d. Schüttelfrostes)	Am 21. 2. (6 Std. nach d. Injektion)	Am 22. 2.
Leukozyten . . .	5 270	6 970	3 630	11 400	4 620
davon sind:					
Polynukleäre (N)	49,8 pCt. (2630)	34,6 pCt. (2400)	6,1 pCt. (210)	51,8 pCt. (5880)	46,6 pCt. (2140)
„ (E)	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „
Mastzellen . . .	0,9 „ (50)	0,2 „ (20)	0 „	0,1 „ (20)	0 „
Splenozyten . . .	5,3 „ (280)	3,1 „ (220)	3,2 „ (120)	6,8 „ (780)	3,6 „ (170)
Plasmazellen . .	2,6 „ (130)	1,9 „ (130)	1,8 „ (70)	0,5 „ (70)	2,5 „ (110)
Lymphozyten . .	41,4 „ (2180)	60,2 „ (4200)	88,9 „ (3230)	40,8 „ (4650)	47,3 „ (2200)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.319510026882475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



Kurve 2.

Blutbefunde bei der zweiten intravenösen Injektion:

	Am 27. 2. (vor d. 2. intravenösen Injektion)	Am 27. 2. (zu Beginn des Schüttelfrostes)	Am 27. 2. (10 Min. n. Beendigung d. Schüttelfrostes)	Am 27. 2. (4 Stunden nach der Injektion)	Am 27. 2. (6 Stunden nach der Injektion)	Am 28. 2.
Leukozyten	7 630	7 330	4 880	5 950	6 800	7 250
davon sind:						
Polynukleäre (N) . .	49,0 pCt. (3 730)	40,2 pCt. (2 940)	45,9 pCt. (2 230)	79,9 pCt. (4 750)	50,6 pCt. (3 430)	60,3 pCt. (4 350)
„ (E) . .	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0,1 „ (10)
Mastzellen	0 „	0 „	0,3 „ (20)	0 „	0 „	0,2 „ (20)
Splenozyten	7,4 „ (570)	6,3 „ (460)	8,8 „ (430)	4,2 „ (250)	7,6 „ (520)	5,9 „ (430)
Plasmazellen	0,4 „ (30)	1,3 „ (100)	0,3 „ (20)	0 „	0,4 „ (30)	1,6 „ (120)
Lymphozyten	43,2 „ (3 300)	52,2 „ (3 830)	44,7 „ (2 180)	15,9 „ (950)	41,4 „ (2 820)	31,9 „ (2 320)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Ich habe diesen Fall bis zur ersten Injektion schon einmal in einer Arbeit erwähnt, und wollte damit den Misserfolg einer intravenösen Vakzineinjektion bei einem durch eine heftige Bronchitis komplizierten Typhus zeigen. Die Bronchitis verschlimmerte sich auf die Injektion hin und die erst auf subnormale Werte abgefallene Temperatur stieg rasch wieder an. Ich verabfolgte darauf täglich Subkutaninjektionen in langsam steigender Dosis. Dadurch kommt es zu einem langsamen Temperaturabfall. Am 6. Tage nach der ersten folgt neuerdings eine intravenöse Injektion wieder mit 100 Millionen Keimen, die nach typischem Temperaturanstieg und Abfall bald endgültige Entfieberung brachte. Die Zacken, die nachher in der Temperaturkurve folgen, hängen mit einer Periostitis, ausgehend von einem kariösen Zahn, zusammen. Ich habe das Auftreten derartiger Periostitiden nach intravenösen Vakzineinjektion öfters beobachtet, und erscheint es mir nicht ganz belanglos, insofern, als es darauf hinweist, dass chronische Entzündungen unter dem Einfluss einer solchen Injektion in ein akuteres Stadium treten können. Weiter möchte ich darauf hinweisen, dass die Nebenerscheinungen, speziell der Schüttelfrost, nach der zweiten intravenösen Injektion viel weniger intensiv waren als nach der ersten.

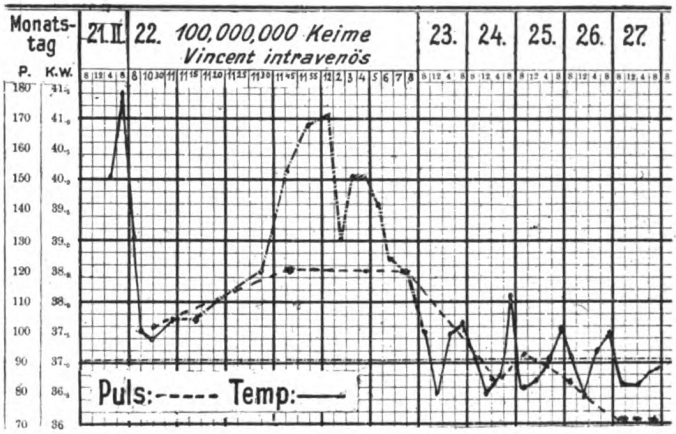
Die Blutbefunde zeigen nach beiden intravenösen Injektionen den typischen Verlauf, nach der ersten Injektion noch deutlicher als nach der zweiten.

Die Reihenfolge der Blutbefunde nach Aethervakzineinjektionen ist im allgemeinen folgende:

1. Unmittelbar nach der Injektion häufig eine geringgradige polynukleare Leukozytose.
2. Schon nach wenigen Minuten verschwindet diese und beginnt Leukopenie erst auf Kosten der polynukleären Zellen, während die Lymphozyten unvermindert bleiben, ihre Zahl häufig sogar ansteigt. Nicht selten beobachten wir sogar ein derartiges Ansteigen der Lymphozytenzahl, dass dadurch auch in diesem Stadium eine deutliche Leukozytose zu Stande kommt.
3. Höchstgradige Leukopenie mit relativer Lymphozytose, absolut ist die Lymphozytenzahl nunmehr verringert.
4. Nach 6—7 Stunden finden wir gewöhnlich ein Blutbild mit polynukleärer Leukozytose und häufig Lymphopenie.
5. Nach gelungener Entfieberung kommt es bald zum Blutbild in der Typhusrekonvaleszenz: Leukozytose mit relativer und absoluter Lymphozytose und Eosinophilen.

Fall 3. Patient Fr., eingebracht am 20. 2. Hohes Fieber, Kopfschmerzen, Roseolen. Diazo stark positiv, Ficker agglutiniert bis 200fach komplett. Grosser Milztumor; typische Stühle. Patient erhält am 22. 2. 100 Millionen Vincent intravenös. (Kurve 3.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



Kurve 3.

Blutbefunde.

	Am 22. 2. (vor d. Injektion)	Am 22. 2. (zu Beginn des Schüttelfrostes)	Am 22. 2. (am Ende des Schüttelfrostes)	Am 23. 2.	Am 24. 2.
Leukozyten	2 830	2 130	1 500	4 720	5 100
davon sind:					
Polynukleäre (N) .	56,6 pCt. (1 590)	37,0 pCt. (790)	34,5 pCt. (520)	43,5 pCt. (2 060)	50,3 pCt. (2 560)
„ (E) .	0 „	1,5 „ (30)	0 „	0 „	0,5 „ (30)
Mastzellen	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „
Splenozyten . . .	3,5 „ (100)	3,8 „ (80)	10,0 „ (150)	7,4 „ (350)	9,3 „ (480)
Plasmazellen . . .	2,3 „ (70)	1,5 „ (30)	0 „	0,7 „ (30)	0 „
Lymphozyten . . .	37,6 „ (1 070)	56,2 „ (1 200)	55,5 „ (830)	48,4 „ (2 280)	39,8 „ (2030)

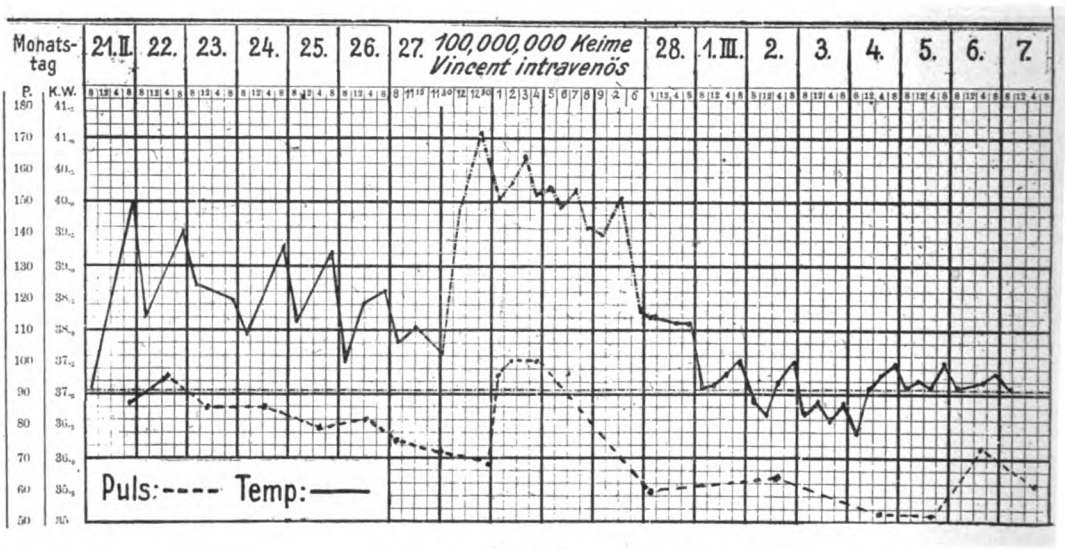
Aus Blutbefunden und Temperaturkurve ersieht man, wie dieser Fall nach der einmaligen Verabfolgung von 100 Millionen Keimen intravenös typisch ausheilte.

Fall 4. Patient A. Us. gibt bei seiner Aufnahme am 21. 2. an, dass er schon seit einigen Wochen krank sei und fiebere. Diazo negativ, Ficker bis 200fach komplett positiv. Erbsenpüreeartige Stühle täglich mehrmals; Milztumor. (Kurve 4.)

Blutbefunde.

	Am 26. 2. (am Tage vor der Injektion)	Am 27. 2. (zu Beginn des Schüttelfrostes)	Am 27. 2. (am Ende des Schüttelfrostes)	Am 27. 2. (5 Stunden nach der Injektion)	Am 27. 2. (9 Stunden nach der Injektion)	Am 28. 2.
Leukozyten . . .	9 150	4 500	2 580	6 130	7 880	5 920
davon sind:						
Polynukleäre (N)	55,3 pCt. (5 080)	35,7 pCt. (1 640)	76,5 pCt. (1 960)	83,7 pCt. (5 110)	89,6 pCt. (7 080)	64,6 pCt. (3 820)
„ (E)	0,5 „ (50)	4,4 „ (200)	5,0 „ (130)	1,0 „ (70)	0,1 „ (20)	2,2 „ (130)
Mastzellen . . .	0,5 „ (50)	0,7 „ (30)	0,6 „ (20)	0,2 „ (20)	0 „	1,1 „ (70)
Splenozyten . . .	12,3 „ (1 120)	7,4 „ (330)	4,4 „ (120)	4,8 „ (300)	4,2 „ (300)	7,6 „ (450)
Plasmazellen . .	0,7 „ (70)	0 „	0 „	0,8 „ (50)	0 „	0 „
Lymphozyten . .	30,7 „ (2 780)	51,8 „ (2 300)	13,5 „ (350)	9,5 „ (580)	6,1 „ (480)	24,5 „ (1 450)

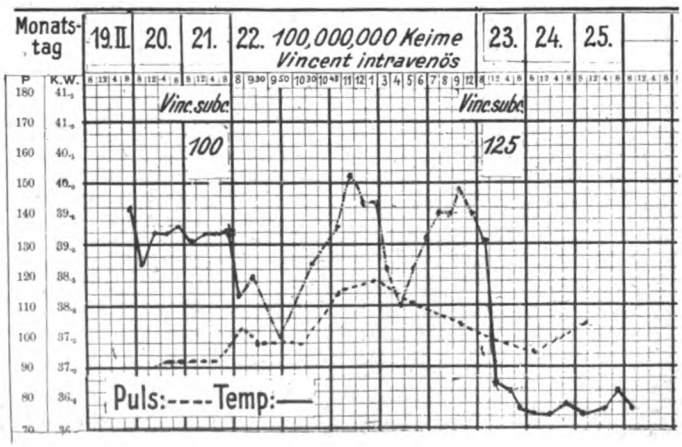
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



Kurve 4.

Auch dieser Fall heilt prompt aus. Ich mache hier auf das Verhalten der Eosinophilen nach der Vakzineinjektion aufmerksam. Dass die Eosinophilen schon vor der Injektion vorhanden sind, steht mit dem leichten, mehr lenteszierenden Verlauf dieses Typhus im Einklang. Unmittelbar nach der Injektion, zu Beginn des Schüttelfrostes, steigt ihre Zahl an, von da an nimmt sie langsam wieder ab. Tags darauf sind wieder ziemlich reichlich Eosinophile vorhanden. Auf dieses Verhalten der Eosinophilen habe ich schon in meiner ersten Arbeit bei einem Falle hingewiesen, dem ich zu prophylaktischen Zwecken eine intravenöse Vakzineinjektion verabfolgte.

Fall 5. Patient A. Cz. wurde in schwer benommenem Zustand und kontinuierlich hoch fiebernd in unsere Station eingebracht. Diazo stark positiv, Roseolen, Erbsenpüreestühle, Milztumor. Ausserdem besteht bei dem Patienten eine nicht sehr schwere



Kurve 5.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bronchitis. Durch eine einmalige Subkutaninjektion von 100 Millionen Keimen Vincent drücke ich die Temperatur auf 38,2 herab und schliesse dann sofort eine intravenöse Injektion von derselben Dosis an. Die Reaktion ist eine ziemlich heftige, da aber trotzdem am nächsten Tag, morgens, die Temperatur noch hoch steht, verabfolge ich nochmals 100 Millionen subkutan; darauf rascher Temperaturabfall und endgültige Entfieberung. Die Blutbefunde sind typisch. (Kurve 5.)

Blutbefunde.

	Am 21. 2. (am Tage vor der Injektion)	Am 22. 2. (zu Beginn des Schüttelfrostes)	Am 22. 2. (nach Beendigung des Schüttelfrostes)	Am 24. 2.
Leukozyten . . .	6 150	6 100	2 170	12 500
davon sind:				
Polynukleäre (N)	58,3 pCt. (3 560)	43,4 pCt. (2 680)	29,4 pCt. (530)	47,4 pCt. (5 920)
„ (E)	0 „	0 „	0 „	0,3 „ (40)
Mastzellen . . .	0,2 „ (20)	0,2 „ (20)	0 „	0,1 „ (10)
Splenozyten . . .	9,4 „ (580)	4,3 „ (270)	3,8 „ (80)	13,8 „ (1 730)
Plasmazellen . .	1,8 „ (120)	1,6 „ (100)	0,7 „ (130)	0,4 „ (50)
Lymphozyten . .	30,3 „ (1 870)	50,5 „ (3 030)	66,1 „ (1 430)	38,0 „ (4 750)

Fall 6. Patient J. H. lag schon längere Zeit mit einer leichten Verletzung, die rasch ausheilte, in unserer Station. Am 11. 2. beginnt er zu fiebern. Es ist ein deutlicher Milztumor aufgetreten; Diazo stark positiv, typische Stühle und Zunge. Auch dieser leichte Fall (wie Blutbefund und Temperaturkurven zeigen) heilt auf die einmalige Injektion von 100 Millionen Vincent intravenös prompt aus. (Kurve 6).

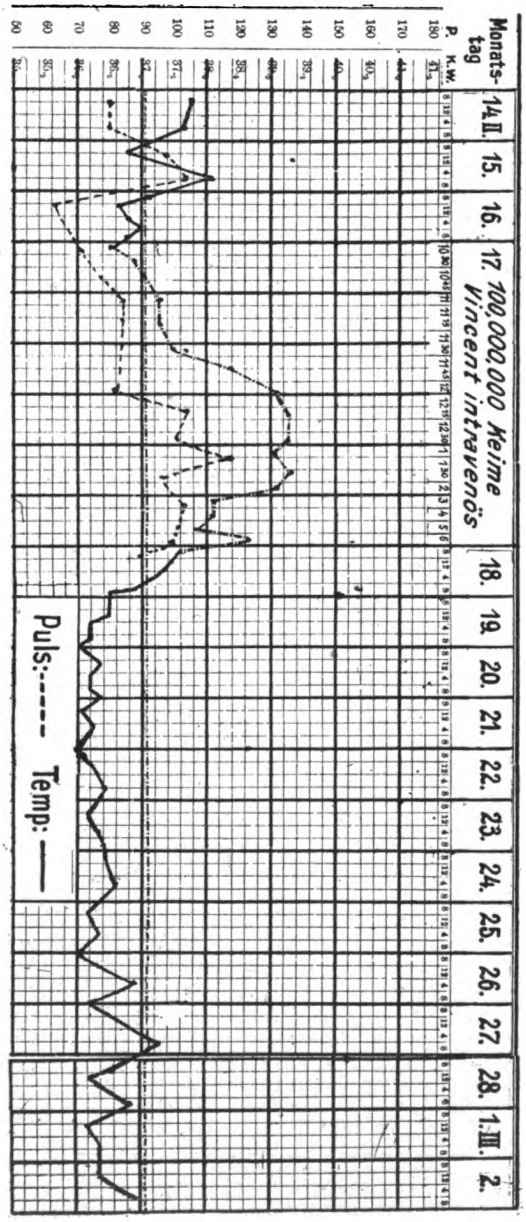
Blutbefunde.

	Am 16. 2. (am Tage vor der Injektion)	Am 17. 2. (kurz vor der Injektion)	Am 17. 2. (Beginn des Schüttelfrostes)	Am 17. 2. (unmittelb. nach Beendigung des Schüttelfrostes)
Leukozyten . . .	6 480	6 700	3 300	4 300
davon sind:				
Polynukleäre (N)	47,2 pCt. (3 060)	62,0 pCt. (4 140)	66,3 pCt. (2 190)	71,5 pCt. (3 050)
„ (E)	2,0 „ (130)	0,7 „ (50)	1,0 „ (30)	0,3 „ (20)
Mastzellen . . .	0 „	0,4 „ (30)	0 „	1,5 „ (70)
Splenozyten . . .	8,4 „ (150)	8,4 „ (570)	2,0 „ (70)	2.7 „ (120)
Plasmazellen . .	3,6 „ (230)	1,9 „ (130)	1,0 „ (30)	0,3 „ (20)
Lymphozyten . .	38,8 „ (2 510)	26,6 „ (1 780)	29,7 „ (980)	23,7 „ (1 020)

	Am 17. 2. (3 Stunden nach der Injektion)	Am 17. 2. (9 Stunden nach der Injektion)	Am 18. 2.
Leukozyten . . .	5 850	22 100	5 850
davon sind;			
Polynukleäre (N)	71,8 pCt. (4 190)	76,8 pCt. (16 940)	58,9 pCt. (3 430)
„ (E)	0,5 „ (30)	0,1 „ (30)	0,8 „ (50)
Mastzellen . . .	0,5 „ (30)	0 „	0,2 „ (20)
Splenozyten . . .	5,1 „ (300)	8,1 „ (1 800)	9,4 „ (550)
Plasmazellen . .	0,5 „ (30)	1,0 „ (230)	0,5 „ (30)
Lymphozyten . .	21,6 „ (1 270)	14,0 „ (3 100)	30,2 „ (1 770)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Schon einige Tage nach der Injektion werden die erst flüssigen Stühle fest und geht der Milztumor rasch zurück. Die Kopfschmerzen, an denen Patient vor der Injektion schon mehrere Tage litt, steigern



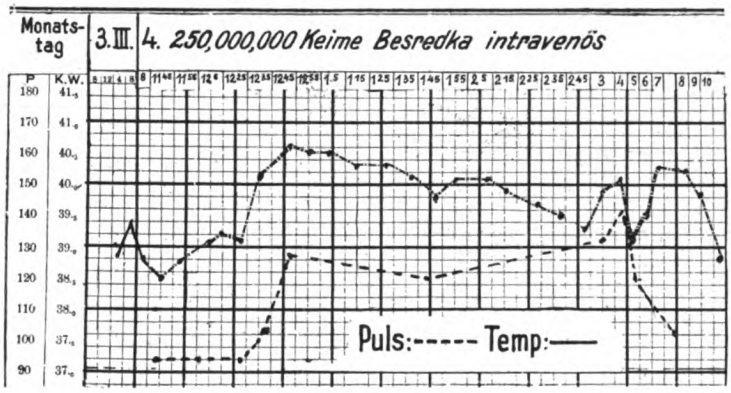
Kurve 6.

sich unmittelbar nach der Injektion, sind aber am nächsten Tage vollkommen verschwunden.

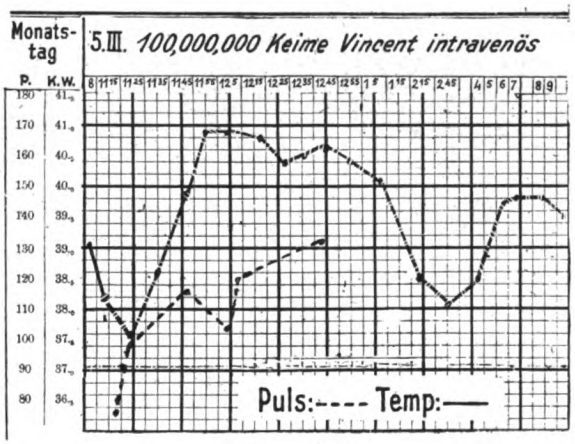
Das Verhalten der Eosinophilen ist wie in Fall 4.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fall 7. Patient A. Tr. wurde mir am 3. 3. als Typhuskranker vorgestellt. Deutlicher Milztumor, kontinuierlich hohes Fieber, Benommenheit, Kopfschmerz, diarrhoische Stühle. Es handelte sich hier um einen sehr schweren Fall, noch ganz am Beginn der Erkrankung. Patient ist 23 Jahre alt, kräftig; Herz und Lunge finde ich nach eingehender Untersuchung gesund. Ich verabfolge dem Patienten am 4. 3. um $11^3/_4$ Uhr mittags 250 Millionen Keime Besredka intravenös, und weiter am nächsten Tag, da noch keine Entfieberung eingetreten ist, um $11^1/_4$ Uhr 100 Millionen Vincent ebenfalls intravenös. (Kurven 7 und 8.)



Kurve 7.



Kurve 8.

Blutbefunde nach 250 Millionen Besredka intravenös:

	Unmittelbar vor der Injektion	11 Uhr 48 Min.	11 Uhr 55 Min.	12 Uhr 5 Min.	12 Uhr 15 Min.	12 Uhr 25 Min.
eukozyten . .	6 680	8 100	7 530	9 860	10 100	4 370
davon sind:						
olynukleäre (N)	82,7 pCt. (5520)	82,0 pCt. (6640)	82,5 pCt. (6320)	90,1 pCt. (8880)	82,0 pCt. (8280)	64,0 pCt. (2760)
„ (E)	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „
astzellen . . .	0 „	0 „	0,4 „ (30)	0 „	0 „	0,3 „ (30)
plenozyten . . .	5,5 „ (370)	4,9 „ (400)	6,2 „ (460)	1,6 „ (160)	7,5 „ (760)	3,8 „ (330)
lasmazellen . .	0,2 „ (20)	0,8 „ (60)	0,8 „ (60)	0,6 „ (60)	0,6 „ (60)	0,3 „ (30)
ymphozyten . .	11,6 „ (770)	12,3 „ (1000)	10,1 „ (760)	7,7 „ (760)	9,9 „ (1000)	31,6 „ (1220)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Blutbefunde nach 250 Millionen Besredka intravenös (Fortsetzung):

	12 Uhr 35 Min.	12 Uhr 45 Min.	12 Uhr 55 Min.	1 Uhr 5 Min.	1 Uhr 15 Min.	1 Uhr 25 Min.
Leukozyten . . .	2 000	2 770	1 900	2 370	3 030	3 430
davon sind:						
Polynukleäre (N)	54,3 pCt. (1 080)	69,9 pCt. (1 930)	62,5 pCt. (1 180)	69,8 pCt. (1 650)	75,4 pCt. (2 270)	81,2 pCt. (2 780)
„ (E)	0 „	0 „	0 „	0 „	0,1 „ (10)	0,1 „ (10
Mastzellen . . .	0,8 „ (20)	0,6 „ (20)	0,8 „ (20)	0,7 „ (20)	0,4 „ (20)	0,9 „ (30
Splenozyten . .	3,3 „ (70)	4,2 „ (120)	6,1 „ (120)	9,1 „ (220)	5,5 „ (170)	4,3 „ (150
Plasmazellen . .	0 „	0 „	1,7 „ (30)	0 „	1,1 „ (30)	0,9 „ (30
Lymphozyten . .	41,6 „ (830)	25,3 „ (700)	28,9 „ (550)	20,4 „ (480)	17,5 „ (530)	12,6 „ (430

	1 Uhr 45 Min.	2 Uhr 5 Min.	2 Uhr 25 Min.[1]	2 Uhr 45 Min.[1]	6 Uhr	5. 3. 11 Uhr
Leukozyten . . .	3 330	2 950	3 280	4 100	10 300	8 320
davon sind:						
Polynukleäre (N)	69,9 pCt. (2 320)	78,0 pCt. (2 280)	78,2 pCt. (2 560)	82,1 pCt. (3 350)	83,6 pCt. (8 580)	62,2 pCt. (5 170
„ (E)	0,1 „ (10)	0,1 „ (10)	0,1 „ (10)	0,1 „ (10)	0,1 „ (20)	0 „
Mastzellen . . .	0 „	0 „	0 „	0,4 „ (20)	0,8 „ (80)	0,2 „ (20
Splenozyten . .	12,0 „ (400)	9,0 „ (270)	10,6 „ (350)	9,7 „ (400)	10,1 „ (1 050)	14,8 „ (1 230
Plasmazellen . .	0,5 „ (20)	0,5 „ (20)	1,0 „ (30)	0,4 „ (20)	0,1 „ (20)	1,0 „ (80
Lymphozyten . .	17,5 „ (580)	12,4 „ (370)	10,1 „ (330)	7,3 „ (300)	5,3 „ (550)	21,8 „ (1 820

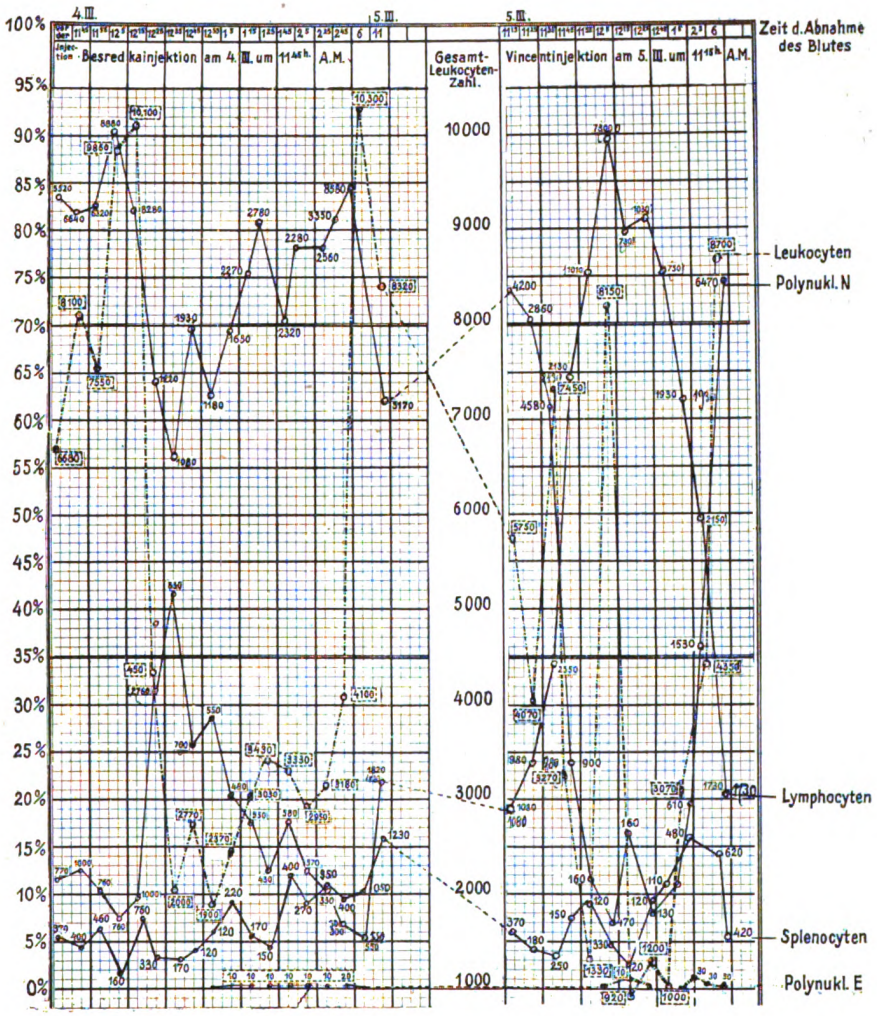
Blutbefunde nach 100 Millionen Vincent intravenös:

	Am 5. 3. 11 Uhr 15 Min.	11 Uhr 25 Min.	11 Uhr 35 Min.	11 Uhr 45 Min.	11 Uhr 55 Min.[1]	12 Uhr 5 Min.
Leukozyten . . .	5 750	4 070	7 450	3 270	1 330	8 150
davon sind:						
Polynukleäre (N)	73,3 pCt. (4 200)	70,2 pCt. (2 860)	61,5 pCt. (4 580)	24,6 pCt. (900)	11,8 pCt. (160)	5,9 pCt. (470
„ (E)	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „
Mastzellen . . .	0,2 „ (20)	0,4 „ (20)	0,6 „ (50)	0,5 „ (20)	0,8 „ (10)	0,4 „ (30
Splenozyten . . .	6,3 „ (370)	4,5 „ (180)	3,3 „ (250)	7,6 „ (150)	9,1 „ (120)	4,0 „ (330
Plasmazellen . .	1,4 „ (80)	0,8 „ (30)	0,4 „ (20)	2,0 „ (70)	2,5 „ (30)	0,2 „ (20
Lymphozyten . .	18,8 „ (1 080)	24,1 „ (980)	34,2 „ (2 550)	65,3 „ (2 130)	75,8 „ (1 010)	89,5 „ (7 300

	12 Uhr 15 Min.	12 Uhr 25 Min.	12 Uhr 45 Min.[1]	1 Uhr 5 Min.[1]	2 Uhr 5 Min.	6 Uhr[1]
Leukozyten . . .	920	1 290	1 000	3 070	4 350	8 700
davon sind:						
Polynukleäre (N)	16,9 pCt. (160)	8,9 pCt. (130)	11,2 pCt. (120)	19,8 pCt. (610)	35,8 pCt. (1 530)	74,7 pCt. (6 470
„ (E)	1,2 „ (10)	0 „	0 „	1,0 „ (30)	0,4 „ (30)	0,3 „ (30
Mastzellen	0 „	0,8 „ (10)	1,1 „ (10)	0,5 „ (20)	0,3 „ (20)	0,1 „ (20
Splenozyten . . .	2,4 „ (20)	9,5 „ (120)	11,1 „ (110)	15,7 „ (480)	14,1 „ (620)	4,7 „ (420
Plasmazellen . .	0 „	0 „	1,1 „ (10)	0 „	0 „	0,3 „ (30
Lymphozyten . .	79,5 „ (730)	80,8 „ (1 030)	75,5 „ (750)	63,0 „ (1 930)	49,4 „ (2 150)	19,9 „ (1 730

1) Hier wurden im Blute auch Erythroblasten gefunden.

Generated on 2019-04-22 19:33 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA



Kurve 9.

Auf die Besredka-Injektion hin trat eine nicht sehr starke sonst normale Reaktion auf (nach 35 Minuten setzt Schüttelfrost ein, der 17 Minuten dauert; die Temperatur steigt bis 40,6° an). Die Temperatur bleibt den ganzen Tag hoch, auch am nächsten Vormittag nur ein geringer Abfall.

Die Blutbefunde nach der Injektion verlaufen typisch, doch ist die Reaktion des lymphatischen Systems keine sehr ausgiebige; ein Befund, wie ich ihn öfters bei minder gelungener Therapie und bei Gesunden konstatieren konnte, denen ich zu prophylaktischen Zwecken eine Vakzineinjektion gemacht hatte. Auch die Eosinophilen, die wie gewöhnlich bald nach der Injektion auftreten, fehlen am nächsten Tage

Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

wieder. Ueberhaupt repräsentiert der Blutbefund am Morgen des 5. 3. nicht das Rekonvaleszenzstadium nach einem Typhus.

Da ich schon in den nächsten Tagen meiner Versetzung aus der Station Folge leisten muss, ist es daher mein Bestreben, den Fall rasch zur Entfieberung zu bringen, daher sehe ich mich veranlasst, nach dieser jedenfalls zu geringen Dosis Besredka nochmals 100 Millionen Vincent nachfolgen zu lassen, da mir über dieses Mittel auch grössere Erfahrungen zustehen.

Es tritt jetzt der Schüttelfrost in mässiger Heftigkeit schon nach 13 Minuten auf und dauert 24 Minuten. Bis $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion verläuft alles normal, dann treten plötzlich bedrohliche Erscheinungen auf. Der Patient wird ganz rot (Gefässkollaps), Angstgefühl tritt auf, Atembeschwerden, der Puls an der Radialis ist kaum fühlbar. Im Gegensatz dazu tastet man an der Temporalis sehr heftiges Pulsieren und auch das Herz arbeitet kräftig. Heftige Tachykardie. Nasenbluten, das sich rasch stillen lässt. Grosse Dosen Kampfer und Koffein bessern den Zustand und als ich um 9 Uhr abends den Patienten nochmals besuche, sieht es nicht mehr bedrohlich aus. Wie mir gesagt wurde, verbrachte Patient auch die Nacht bis 4 Uhr früh ruhig, grösstenteils schlafend. Das Sensorium war auch zur Zeit der schweren Erscheinungen vollständig frei. Ab 4 Uhr früh wurde Patient wieder ängstlich und gegen 7 Uhr traten unvermittelt die schon Tags zuvor dagewesenen Herz-Lungeerscheinungen mit grösserer Heftigkeit nochmals auf. Blutungen blieben aus. In einem Anfall von Herzschwäche trat trotz aller unserer Bemühungen der Tod ein.

Trotzdem ich diesen Todesfall schwer empfinde, fühle ich mich dennoch verpflichtet, gerade darüber ausführlich zu berichten. Die demnach lebensgefährlichen Nebenerscheinungen nach Vakzineinjektion drücken nach dem heutigen Stande der Vakzinetherapie ihren Wert für eine allgemeine Anwendung vorderhand noch sehr herab. Denn selbst in der Hand des Erfahrenen bedeutet eine intravenöse Vakzineinjektion für den Kranken das, was wir uns bei Anstellung z. B. einer Appendixoperation sagen müssen, deren Ausgang in vielen Fällen ja auch ungewiss ist.

Weiter mache ich auf die Aehnlichkeit des Blutbildes um 12 Uhr 5 Minuten (50 Minuten nach Verabfolgung der Vakzineinjektion) mit jenem bei einer akuten Leukämie aufmerksam; auch hier waren grosse jugendliche Formen unter den Lymphozyten vertreten. Ich habe auf diesen Befund schon einmal in einer ähnlichen Arbeit hingewiesen, doch wird es notwendig sein, auch bei Fällen von akuter Leukämie Untersuchungen in dieser Richtung anzustellen. Leider stehen mir derartige Fälle nicht zur Verfügung.

Nicht zu übersehen ist auch das Verhalten der Splenozyten, die wie fast durchweg nach Typhus-Vakzinebehandlung mit den polynukleären Formen gehen; eine Abnahme der ersteren geht gleichzeitig mit einer Abnahme der letzteren und ebenso ist die Zunahme beiden Zellarten ge-

Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

meinsam. Mögen daher nach der Ansicht mancher Forscher die grossen Mononukleären und Gelapptkernigen anatomisch näher den Lymphozyten stehen, so beweist doch ihr funktionelles Verhalten hier in diesem Falle ihre nähere Verwandtschaft zu Zellen des myeloiden Systems.

Die Reaktion im Blute auf die Aethervakzineinjektion hin, ist eine sehr intensive. Während ich früher nach Besredka auf das Ausbleiben einer absoluten Lymphozytose aufmerksam gemacht hatte, findet man hier eine solche von 7300 Lymphozyten im Kubikzentimeter Blut bei einer Gesamtleukozytenzahl von 8150 Zellen. Auch die sich anschliessende Leukopenie von nur 920 Zellen schon 10 Minuten später, spricht für die Stärke der Reaktion. Die Vorbedingungen zu einer Beendigung des Typhus waren, wie nach meinen Erfahrungen in anderen Fällen zu schliessen, wohl gegeben, doch wurde der Patient durch die zu heftigen Nebenerscheinungen getötet.

Ich möchte hier auch anfügen, dass ich diesmal ganz frisch bereitete Vakzine, die ich zuvor noch nicht ausprobiert hatte, anwandte, worauf ich noch später zu sprechen kommen werde.

Die Temperaturkurve verlief typisch, wie ich es bisher in meinen best gelungenen Fällen zu sehen gewohnt war. Jedenfalls erfolgte der Exitus knapp vor, vielleicht sogar am Beginn der Entfieberung.

Fall 8. Patient J. K. wurde uns am 19. 1. mit einem schweren Typhus und sehr heftiger Bronchitis eingebracht. Diazo stark positiv; kontinuierliches Fieber; Ficker-Agglutination bis 200fach; Roseolen und Milztumor. Typische Stühle.

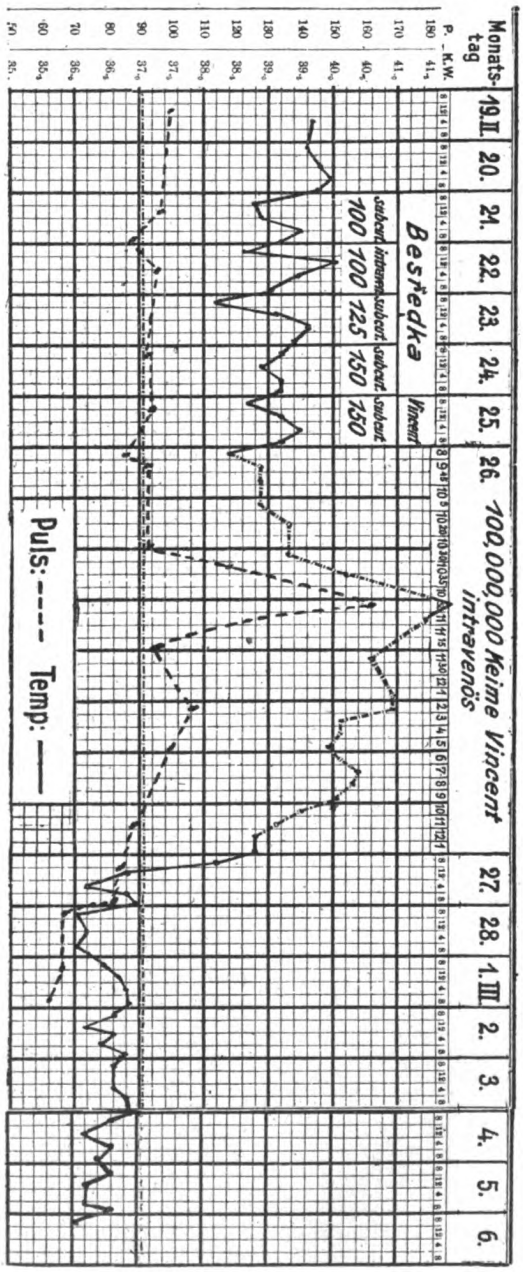
Blutbefunde.

	Am 20. 2.	Am 22. 2.	Am 25. 2. (am Tage vor der Injektion)	Am 26. 2. (zu Beginn des Schüttelfrostes)
Leukozyten . . .	5 200	5 230	5 180	4 480
davon sind:				
Polynukleäre (N)	54,6 pCt. (2 830)	62,3 pCt. (3 250)	43,2 pCt. (2 230)	34,4 pCt. (1 560)
„ (E)	0 „	0 „	0 „	0,3 „ (20)
Mastzellen . . .	0 „	0,3 „ (20)	0 „	0 „
Splenozyten . . .	5,1 „ (270)	5,7 „ (300)	7,0 „ (370)	10,4 „ (470)
Plasmazellen . .	1,6 „ (80)	1,5 „ (80)	0 „	2,9 „ (130)
Lymphozyten . .	38,7 „ (2020)	30,2 „ (1 580)	49,8 „ (2 580)	52,0 „ (2 300)

	Am 26. 2. (am Ende des Schüttelfrostes)	Am 26. 2. ($2^1/_2$ Std. nach der Injektion)	Am 26. 2. (7 Stunden nach der Injektion)
Leukozyten . . .	1 180	2 030	3 100
davon sind:			
Polynukleäre (N)	11,4 pCt. (140)	65,7 pCt. (1 340)	70,5 pCt. (2 190)
„ (E)	0 „	0 „	0 „
Mastzellen . . .	0,9 „ (10)	0 „	0,3 „ (10)
Splenozyten . . .	0,9 „ (10)	7,6 „ (150)	11,4 „ (350)
Plasmazellen . .	0 „	1,6 „ (30)	0,3 „ (10)
Lymphozyten . .	86,8 „ (1020)	25,1 „ (510)	17,5 1 (540)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Eine intravenöse Injektion von 100 Millionen Besredka verlief reaktionslos. Ich schlage daraufhin wegen der heftigen Bronchitis eine Subkutankur in der gewohnten Weise ein. Erst mit Besredka, nachdem dieses, wie ich jetzt weiss, jedenfalls wegen zu geringer Dosen weniger gut wirkte, mit Vincent; schliesslich folgte nach Besserung der Bronchitis eine intravenöse Injektion, die die Krankheit beendete. (Kurve 10.)

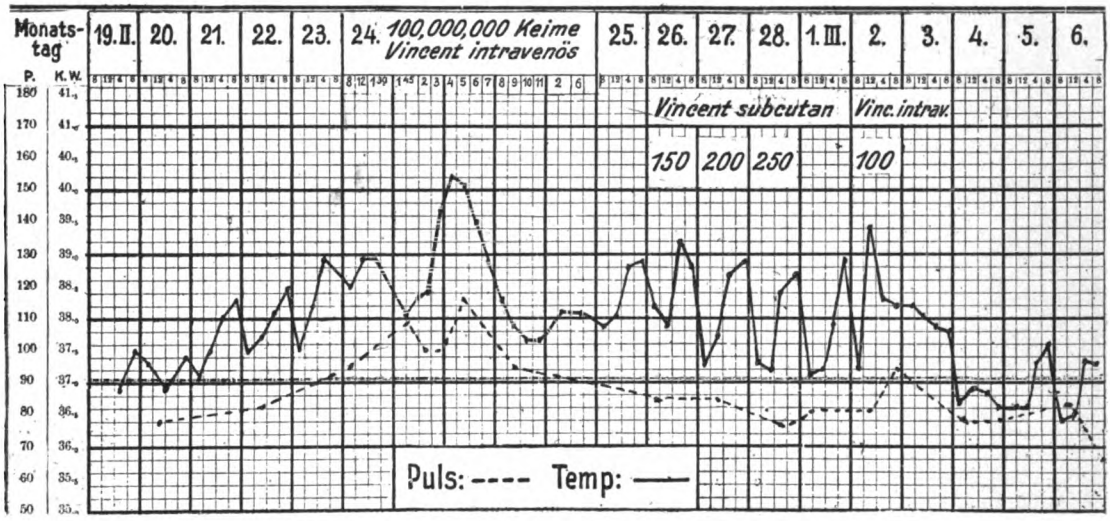


Kurve 10.

Fall 9. Patient M. Skv. erkrankt am 21. 2. mit Fieber, Kopfschmerzen und erbsenpüreeartigen Stühlen. Diazo stark positiv, Ficker negativ, Intrakutanprobe positiv, Milztumor.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Der Patient erhält am 24. 2. um 1 Uhr 30 Min. mittags 100 Millionen Keime Vincent intravenös. Darauf nur geringe Reaktion. Auch das Blutbild verspricht keinen guten Erfolg. Tatsächlich gelingt es nicht, den Fall zu entfiebern. Ich schlage daher wieder eine Subkutankur vor und beende die Krankheit schliesslich durch eine zweite intravenöse Injektion. Nach dieser Injektion sind die Nebenerscheinungen ebenfalls sehr geringe, trotzdem tritt aber Entfieberung ein und das Blutbild am nächsten Tage spricht für das Rekonvaleszenzstadium des Typhus. (Kurve 11.)



Kurve 11.

Blutbefunde.

	Am 24. 2. (vor der Injektion)	Am 24. 2. (zu Beginn eines nur leichten Fröstelns, 1 Stunde nach der Injektion)	Am 24. 2. (2 Stunden nach der Injektion)	Am 24. 2. (4 Stunden nach der Injektion)
Leukozyten . . .	12 300	1 970	5 880	18 030
davon sind:				
Polynukleäre (N)	79,5 pCt. (790)	39,7 pCt. (770)	76,4 pCt. (4470)	80,8 pCt. (16180)
„ (E)	0 „	0 „	0 „	0 „
Mastzellen . . .	0,1 „ (20)	0 „	0,2 „ (20)	0,1 „ (30)
Splenozyten . . .	7,7 „ (930)	5,0 „ (100)	10,2 „ (600)	4,2 „ (760)
Plasmazellen . .	1,9 „ (230)	1,6 „ (30)	0,2 „ (20)	1,1 „ (200)
Lymphozyten . .	10,8 „ (1330)	53,7 „ (1070)	13,0 „ (770)	4,8 „ (860)

	Am 25. 2.	Am 2. 3. (2 Std. nach der II. intravenösen Injektion)	Am 3. 3.
Leukozyten . . .	13 130	15 160	14 230
davon sind:			
Polynukleäre (N)	80,9 pCt. (10620)	89,5 pCt. (13560)	56,8 pCt. (8210)
„ (E)	0,2 „ (20)	0,1 „ (10)	0,9 „ (130)
Mastzellen	0 „	0,2 „ (30)	1,1 „ (160)
Splenozyten . . .	4,8 „ (630)	3,7 „ (560)	9,1 „ (1300)
Plasmazellen . .	1,5 „ (200)	0 „	0,2 „ (30)
Lymphozyten . .	12,6 „ (1660)	6,5 „ (1000)	31,9 „ (4400)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fall 10. Patient B. Kr. wird mit Typhus eingebracht. Am 21. 2. hohes Fieber, Milztumor, diarrhoische Stühle, Diazo positiv, ziemlich heftige Lungenerscheinungen. Wegen der Bronchitis behandle ich erst subkutan und erst nach Abklingen derselben verabfolge ich Vakzine intravenös. Es kommt bald zur Entfieberung. Nach einigen Tagen steigt die Temperatur wieder vorübergehend an. Es sind dies leichte Rezidive, wie ich sie in der Rekonvaleszenz nach Vakzineheilung häufig beobachten konnte, besonders anfangs, wo ich keine Tierkohle gab. Nicht selten kommt es dabei plötzlich zu einem ganz bedeutenden Temperaturanstieg, der ebenso rasch wieder abfällt und am nächsten Tage ist die Temperatur wieder normal. Fast immer ist die Ursache ein Diätfehler. Ich kann nicht genug warnen, die Diät noch lange über die Entfieberung hinaus auf das Strengste zu überwachen. (Kurve 12.)

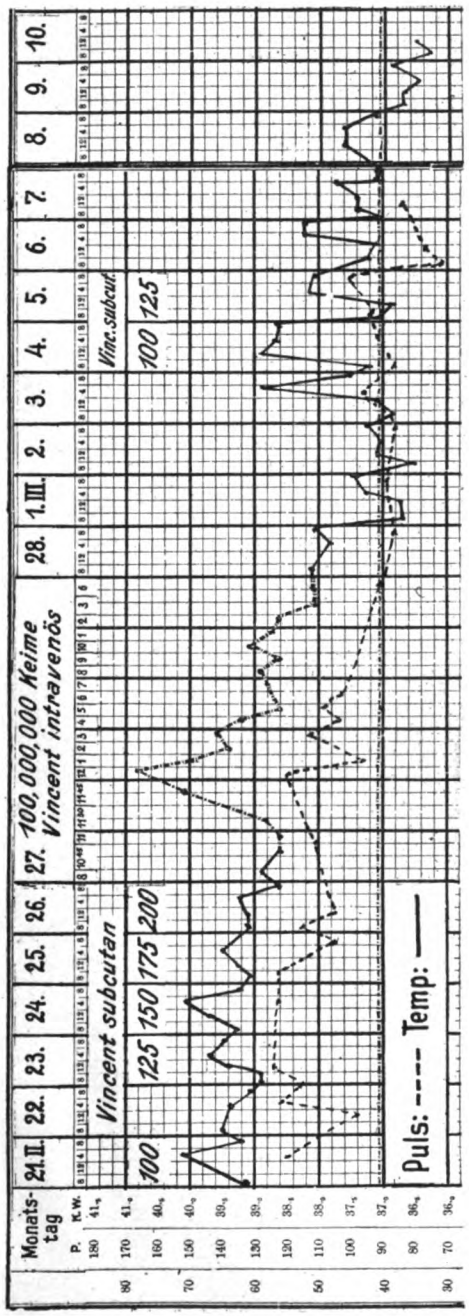
Blutbefunde.

	Am 27. 2. (vor der Injektion)	Am 27. 2. (10 Min. nach Beginn des Schüttelfrostes)	Am 27. 2. (5 Min. nach Beendigung des Schüttelfrostes)	Am 27. 2. (3 Stunden nach der Injektion)
Leukozyten . . .	6 150	8 730	2 770	5 370
davon sind:				
Polynukleäre (N)	54,1 pCt. (3 320)	44,9 pCt. (3 890)	48,9 pCt. (1 360)	75,2 pCt. (4 040)
„ (E)	0 „	0,1 „ (20)	0 „	0 „
Mastzellen . . .	0,2 „ (20)	0 „	0 „	0 „
Splenozyten . . .	9,4 „ (580)	7,8 „ (680)	6,6 „ (180)	6,5 „ (350)
Plasmazellen . .	0 „	0,1 „ (20)	0 „	0 „
Lymphozyten . .	36,3 „ (2 230)	47,1 „ (4 120)	44,5 „ (1 230)	18,3 „ (980)

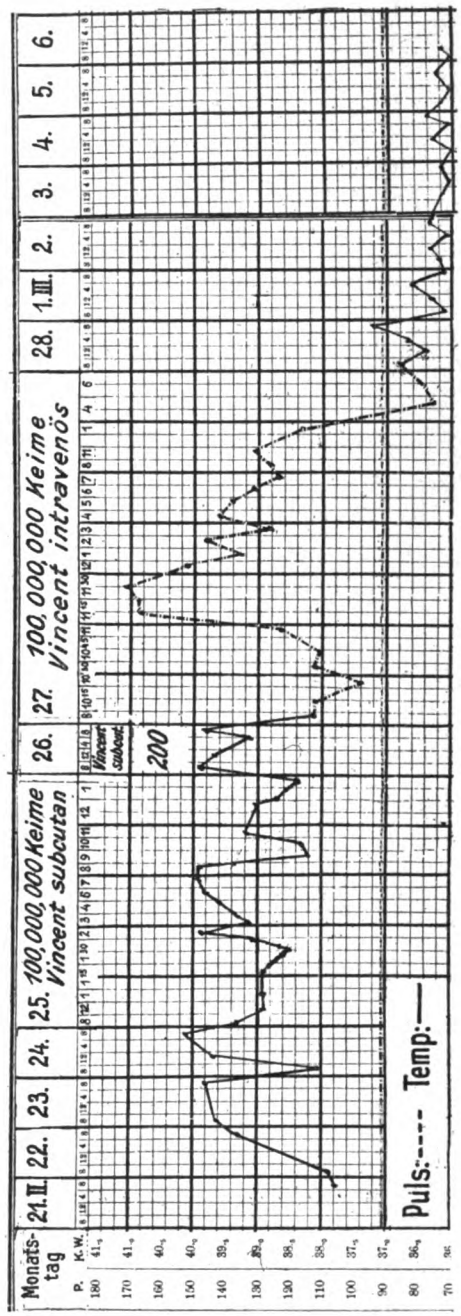
	Am 27. 2. (8 Stunden nach der Injektion)	Am 28. 2.	Am 4. 3.
Leukozyten . . .	3 920	5 020	8 130
davon sind:			
Polynukleäre (N)	73,3 pCt. (2 870)	6,0 pCt. (2 810)	55,1 pCt. (4 460)
„ (E)	0 „	0,1 „ (10)	0,1 „ (10)
Mastzellen . . .	0 „	0,3 „ (20)	0,2 „ (20)
Splenozyten . . .	7,2 „ (280)	7,8 „ (380)	10,0 „ (820)
Plasmazellen . .	0 „	0,3 „ (20)	0,2 „ (20)
Lymphozyten . .	19,5 „ (770)	35,5 „ (1 780)	34,4 „ (2 800)

Fall 11. Patient F. Gl. wurde am 21. 2. in fieberndem Zustande eingebracht, war ausserdem schwer benommen. Diazo stark positiv, Milztumor, Zunge typisch, Roseolen. Ausserdem sehr heftige Bronchitis. Patient erhält am 25. 2. eine intravenöse Injektion von 100 Millionen Vincent. Diese Injektion bleibt ohne jede Reaktion. Es tritt überhaupt kein Schüttelfrost auf; die Temperatur steigt kaum an; der Blutbefund ändert sich fast nicht. Nach einer Stunde ein leichter Schweissausbruch. Eine neuerliche intravenöse Injektion in derselben Dosis zwei Tage später, wo sich die Bronchitis gebessert hat, bringt typische Entfieberung. (Kurve 13.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



Kurve 12.



Kurve 13.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

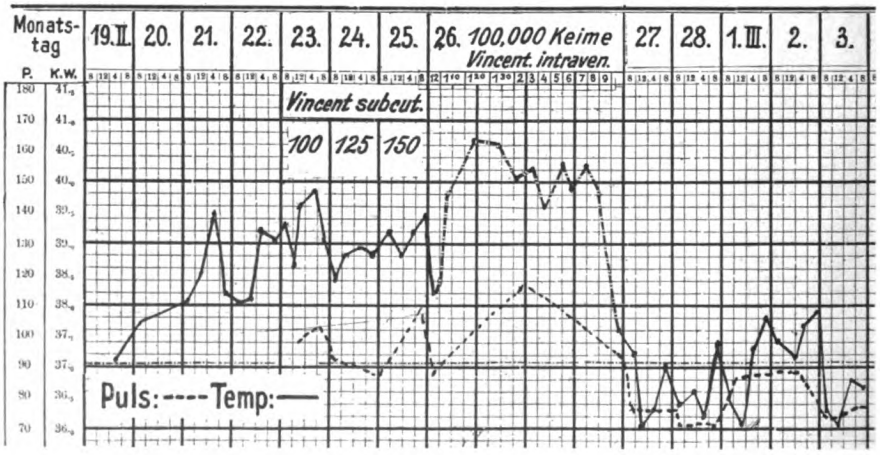
Blutbefunde.

	Am 25. 2. (vor der Injektion)	Am 25. 2. (1 Std. nach d Injektion ohne Schüttelfrost bei starkem Schweissausbruch)	Am 25. 2. (2 Stunden nach der Injektion)	Am 27. 2. (vor der II. intravenösen Injektion)	Am 27. 2. (zu Beginn des Schüttelfrostes)
Leukozyten . . .	3 130	3 600	3 630	3 700	9 060
davon sind:					
Polynukleäre (N)	49,5 pCt. (1 420)	49,2 pCt. (1 780)	52,9 „ (1 900)	68,1 pCt. (2 520)	47,1 pCt. (4 060)
„ (E)	0 „	0 „	0 „	0 „	0,1 „ (10)
Mastzellen . . .	0 „	0,9 „ (30)	0 „	0 „	0,3 „ (30)
Splenozyten . . .	12,2 „ (380)	10,6 „ (380)	5,0 „ (180)	3,6 „ (130)	14,7 „ (1 330)
Plasmazellen . .	0,5 „ (30)	0,9 „ (30)	0,4 „ (30)	0 „	0,3 „ (30)
Lymphozyten . .	41,4 „ (1 300)	38,4 „ (1 380)	41,7 „ (1 520)	28,3 „ (1 050)	37,5 „ (3 600)

	Am 27. 2. (5 Min. nach Beendigung des Schüttelfrostes)	Am 27. 2. (3 Stunden nach der Injektion)	Am 27. 2. (8 Stunden nach der Injektion)	Am 28. 2.
Leukozyten . . .	6 350	4 880	4 850	4 630
davon sind:				
Polynukleäre (N)	81,2 pCt. (5 150)	58,5 pCt. (2 840)	71,5 pCt. (3 460)	57,6 pCt. (2 650)
„ (E)	0 „	0,1 „ (10)	0 „	0,1 „ (10)
Mastzellen . . .	0 „	0 „	0 „	0 „
Splenozyten . . .	1,0 „ (70)	8,1 „ (400)	9,6 „ (470)	7,8 „ (370)
Plasmazellen . .	0 „	0,6 „ (30)	0 „	1,4 „ (70)
Lymphozyten . .	17,8 „ (1 130)	32,7 „ (1 600)	18,9 „ (920)	33,1 „ (1 530)

Auch die Blutbefunde zeigen die gelungene Therapie.

Fall 12. Patient M. ist an Typhus mit ziemlich heftiger Bronchitis erkrankt. Diazo positiv, Ficker bis 200facher Verdünnung komplett positiv, kontinuierliches Fieber, Milztumor, Benommenheit. Wegen der Bronchitis lasse ich erst subkutan behandeln, dann eine intravenöse Injektion in der gewöhnlichen Dosis von 100 Millionen Keimen Vincent geben. Daraufhin erfolgt Heilung. (Kurve 14.)



Kurve 14.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Blutbefunde.

	Am 25. 2. (am Tage vor der Injektion)	Am 26. 2. (zu Beginn des Schüttelfrostes)	Am 26. 2. (am Ende des Schüttelfrostes)	Am 26. 2. (2 Stunden nach der Injektion)	Am 26. 2. (6 Stunden nach der Injektion)	Am 27. 2.
Leukozyten . . .	10 220	5 900	3 820	3 520	6 800	5 620
davon sind:						
Polynukleäre (N)	51,9 pCt. (5 290)	52,8 pCt. (3 100)	46,7 pCt. (1 770)	63,2 pCt. (2 210)	74,0 pCt. (5 020)	58,3 pCt. (3 300)
„ (E)	0 „	0,2 „ (20)	0 „	0 „	0 „	0,1 „ (10)
Mastzellen . . .	0 „	0 „	0 „	0 „	0,7 „ (50)	0.5 „ (30)
Splenozyten . . .	6,6 „ (680)	3,9 „ (230)	0,4 „ (20)	2.3 „ (80)	8,0 „ (550)	5,9 „ (300)
Plasmazellen . .	1,4 „ (150)	1,6 „ (100)	1,3 „ (50)	2.3 „ (80)	0,7 „ (50)	0,5 „ (30)
Lymphozyten . .	40,1 „ (4 100)	41,5 „ (2 450)	51,6 „ (1 980)	32,2 „ (1 150)	16,6 „ (1 130)	34,7 „ (1 950)

Fall 13. Patient R. Ei. Ein Fall, bei dem der Typhus schon seit einigen Wochen bestanden zu haben scheint. Am 20. 2. grosser Milztumor, diarrhoische Stühle, leichte Benommenheit, Zunge typisch, Ficker bis 200facher Verdünnung komplett positiv. Durch eine intravenöse Injektion gelingt die Entfieberung, unmittelbar nachher sehen wir wieder einige ziemlich hohe Zacken, die durch Subkutaninjektionen weiter günstig beeinflusst werden. Wie mir erzählt wird, hat der ungeduldige Patient sich heimlich Esswaren verschafft. Sie sehen daraus, wie wichtig eine strenge Diät ist. (Kurve 15.)

Blutbefunde.

	Am 26. 2. (am Tage vor der Injektion)	Am 27. 2. (zu Beginn des Schüttelfrostes)	Am 27. 2.[1] (nach Beendigung des Schüttelfrostes)	Am 27. 2. (2 Stunden nach der Injektion)	Am 27. 2. (6 Sutnden nach der Injektion)	28. 2.
Leukozyten . . .	6 180	4 270	1 670	2 820	7 000	9 270
davon sind:						
Polynukleäre (N)	50,9 pCt. (3 120)	36,2 pCt. (1 600)	35,2 pCt. (720)	79,5 pCt. (2 240)	80,1 pCt. (5 590)	35,8 pCt. (3 300)
„ (E)	0,2 „ (20)	0 „	0 „	0 „	0 „	0,1 „ (10)
Mastzellen . . .	0 „	1,1 „ (50)	0 „	1,1 „ (30)	0.2 „ (20)	0,3 „ (30)
Splenozyten . . .	16,4 „ (1 020)	7,8 „ (300)	0 „	0 „	10,9 „ (770)	22,6 „ (2 100)
Plasmazellen . .	1 0 „ (70)	0,3 „ (20)	0 „	0.5 „ (20)	0 „	0,1 „ (10)
Lymphozyten . .	31,5 „ (1 950)	54,6 „ (2 300)	64,7 „ (950)	18,9 „ (530)	8,8 „ (620)	41,1 „ (3 820)

1) Auffallend ist hier, dass mit dem starken Zurückgehen der polynukleären Leukozyten gleichzeitig die Splenozyten vollständig aus dem Blute verschwunden sind.

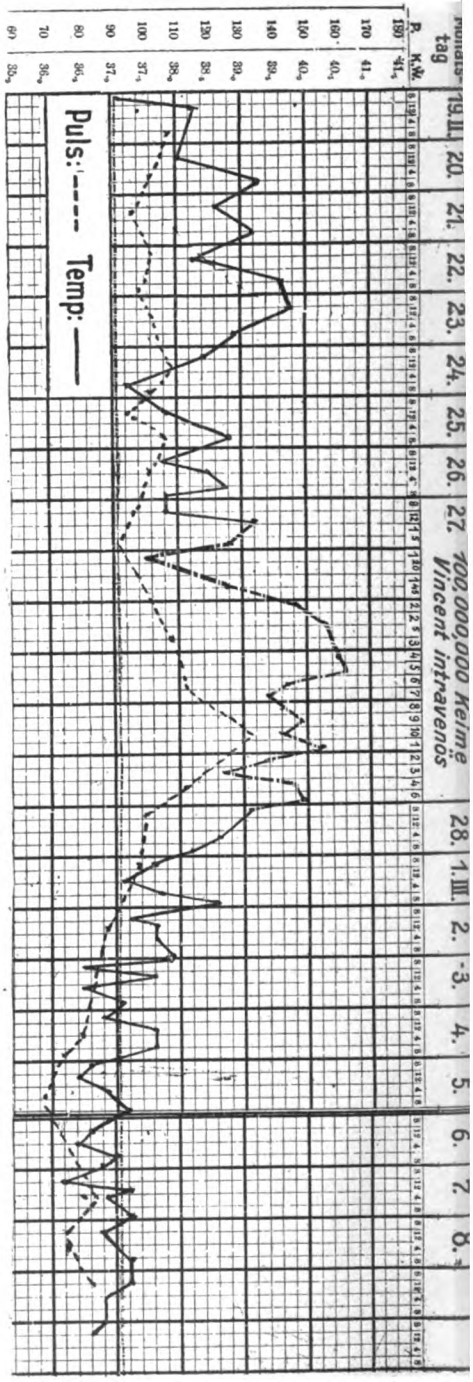
Fall 14. Patient V. S., aufgenommen am 20. 2.: kontinuierlich fiebernd; Milztumor, Diazo stark positiv. Erbsenpüreestühle, mittelstarke bronchitische Erscheinungen. Eine intravenöse Injektion von 100 Millionen Keimen bringt keine sofortige Entfieberung, dieselbe wird aber durch zwei anschliessende Subkutaninjektionen in den nächsten Tagen erreicht. (Kurve 16.)

Blutbefunde.

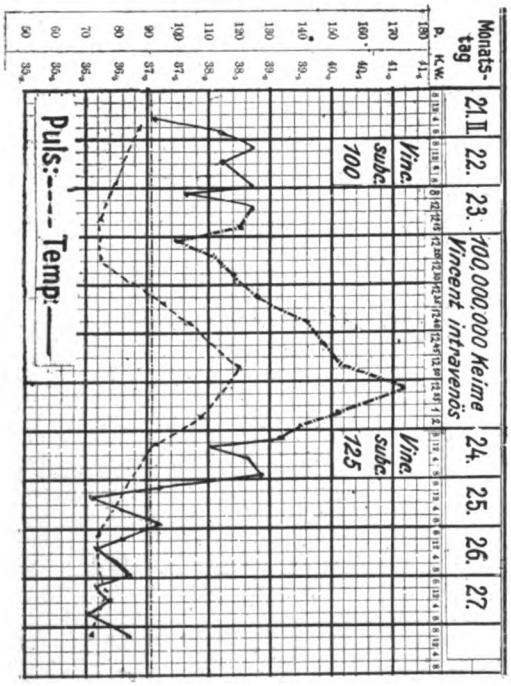
	Am 23, 2. (unmittelbar vor der Injektion)	Am 23. 2. (zu Beginn des Schüttelfrostes)	Am 23. 2. (nach Beendigung des Schüttelfrostes)	Am 24. 2.	Am 25. 2.
Leukozyten . . .	9 950	5 680	4 720	8 250	10 250
davon sind:					
Polynukleäre (N)	72,4 pCt. (7 180)	77,2 pCt. (4 360)	71,3 pCt. (3 350)	55,9 pCt. (4 630)	66,4 pCt. (6 790)
„ (E)	0,1 „ (20)	0,2 „ (20)	0,3 „ (20)	0,4 „ (30)	0,3 „ (30)
Mastzellen . . .	0,1 „ (20)	0,2 „ (20)	0,3 „ (20)	0,4 „ (30)	0,4 „ (40)
Splenozyten . . .	7.7 „ (770)	4,1 „ (230)	3,8 „ (180)	11,3 „ (930)	7,6 „ (780)
Plasmazellen . .	0,3 „ (30)	0,5 „ (30)	1,0 „ (50)	1,2 „ (100)	0 „
Lymphozyten . .	19,4 „ (1 930)	17,8 „ (1 020)	23,3 „ (1 100)	30,8 „ (2 530)	25,3 „ (2 600)

Auch die Blutbefunde nach der intravenösen Injektion zeigen nur eine geringere Reaktion.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google



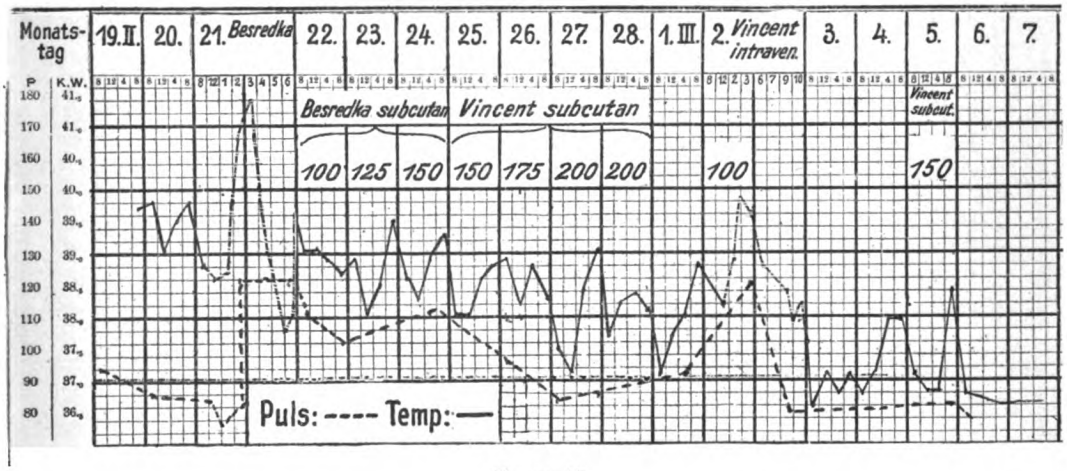
Kurve 15.



Kurve 16.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fall 15. Patient J. K. Ein ziemlich schwerer Typhus mit Bronchitis. Am 19. 2. Diazo positiv, Ficker bis 200facher Verdünnung positiv, Milz perkutorisch deutlich vergrössert, Zunge typisch, Erbsenpüreestühle. Eine intravenöse Injektion mit 100 Millionen Besredka ist von mittelstarker Reaktion gefolgt, Entfieberung tritt nicht ein. Nur geringen Einfluss auf eine Besserung des Krankheitsprozesses bewirkt eine Subkutankur mit jedenfalls zu geringen Dosen Besredka; besser wirkt eine solche mit dem Vincentschen Mittel. Zur Heilung bringt den Prozess erst eine neuerliche intravenöse Injektion mit 100 Millionen Vincent und auch die erst vollständig mit Hilfe etlicher nachfolgender Subkutaninjektionen. Sie sehen, wie hartnäckig ein mit Bronchitis komplizierter Typhus die Vakzinetherapie erschwert. (Kurve 17.)



Kurve 17.

Blutbefunde.

	Am 20. 2. (am Tage vor der Injektion)	Am 21. 2. (zu Beginn des Schüttelfrostes)	Am 21. 2. (unmittelbar n. Beendigung des Schüttelfrostes)	Am 21. 2. (5 Stunden nach der Injektion)
Leukozyten . . .	7 430	19 130	7 870	8 930
davon sind:				
Polynukleäre (N)	75,7 pCt. (5 630)	25,2 pCt. (4 800)	32,1 pCt. (2 520)	74,2 pCt. (6 600)
„ (E)	0 „	0 „	0 „	0 „
Mastzellen . . .	0 „	0 „	0 „	0,1 „ (20)
Splenozyten . . .	5,3 „ (400)	7,3 „ (1 400)	3,6 „ (280)	7,2 „ (650)
Plasmazellen . .	0,6 „ (50)	2,0 „ (400)	0,8 „ (70)	0,3 „ (30)
Lymphozyten . .	18,1 „ (1 350)	65,5 „ (2 530)	63,5 „ (5 000)	18,2 „ (1 630)

	Am 25. 2.	Am 2. 3. (1 Std. nach der II. intravenösen Injektion)	Am 3. 3.
Leukozyten . . .	5 230	7 630	5 480
davon sind:			
Polynukleäre (N)	64,8 pCt. (3 380)	65,8 pCt. (5 060)	55,1 pCt. (3 010)
„ (E)	0 „	0,1 „ (10)	0,6 „ (30)
Mastzellen . . .	0 „	0,4 „ (30)	0 „
Splenozyten . . .	6,6 „ (350)	7,8 „ (600)	8,2 „ (450)
Plasmazellen . .	0 „	0 „	1,2 „ (70)
Lymphozyten . .	28,6 „ (1 500)	25,9 „ (1 930)	34,9 „ (1 920)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fall 16. Patient J. Se. wurde in sehr schwerem Zustande eingebracht. Kontinuierliches Fieber, zwischen 39 und 40°, Milztumor, Erbsenpüreestühle, Diazo fort positiv, Nasenbluten, Kopfschmerzen, starke Benommenheit. Ausserdem bestehen schwere Lungenerscheinungen, bedingt durch eine sehr floride Tuberkulose. Trotzdem versuche ich eine vorsichtige Subkutankur, um den Typhus abzuschwächen. Patient erhält hintereinander 100, 125, 150, 175 und 200 Millionen Keime Vincent subkutan, mit nur geringem Erfolg. Bei dieser letzten Dosis zwingt mich ausserdem eine ziemlich heftige Hämoptoe, die Behandlung abzubrechen. Die Blutung steht auf eine intravenöse Injektion von 10 ccm einer 10proz. Kochsalzlösung prompt, doch der Zustand des Patienten, der übrigens am Tage nach der letzten Injektion eine leichte Besserung gezeigt hatte, verschlimmerte sich von da an und eine Woche später trat der Exitus ein.

Anschliessend bringe ich drei Fälle, die wieder zeigen sollen, wie hartnäckig sich mit Bronchitiden und Bronchopneumonien komplizierte Fälle der Therapie widersetzen (Fall 17, 18, 19).

Fall 17. M. Pe. mit schwerer Bronchitis und Typhus eingebracht; erst Stuhlverstopfung, dann täglich mehrmals erbsenpüreeartige Stühle, Milz anfangs nur perkutorisch vergrössert, später deutlich palpabel. Diazo stark positiv, Zunge typisch. Durch eine kombinierte subkutane und intravenöse Behandlungsweise gelingt schliesslich die Heilung. (Kurve 18.)

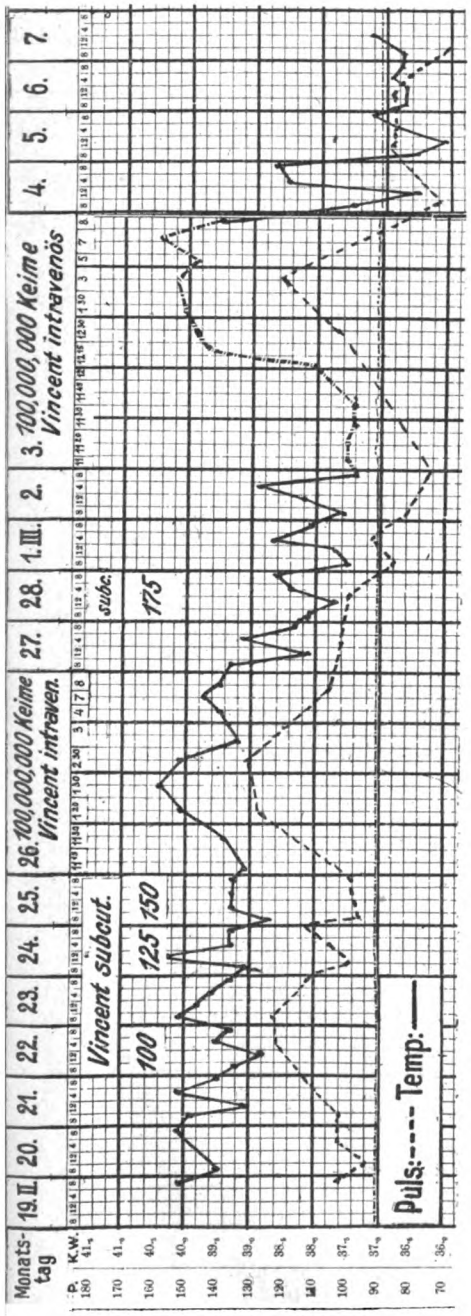
Blutbefunde.

	Am 26. 2. (unmittelbar vor der Injektion)	Am 26. 2. (zu Beginn des Schüttelfrostes)	Am 26. 2. (am Ende des Schüttelfrostes)	Am 26. 2. (2 Stunden nach der Injektion)	Am 26. 2. (5 Stunden nach der Injektion)
Leukozyten . . .	6 420	8 080	4 830	4 280	6 750
davon sind:					
Polynukleäre (N)	53,6 pCt. (3 450)	57,4 pCt. (4 630)	52,5 pCt. (2 530)	72,7 pCt. (3 090)	72,5 pCt. (4 880)
„ (E)	0 „	0 „	0 „	0,3 „ (20)	0 „
Mastzellen . . .	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „
Splenozyten . . .	6,7 „ (420)	2,4 „ (200)	2,4 „ (120)	4,2 „ (180)	8,6 „ (580)
Plasmazellen . .	1,8 „ (120)	0,2 „ (20)	0 „	0,3 „ (20)	0,2 „ (20)
Lymphozyten . .	37,9 „ (2 430)	40,0 „ (3 230)	45,1 „ (2 180)	22,5 „ (970)	18,7 „ (1 270)

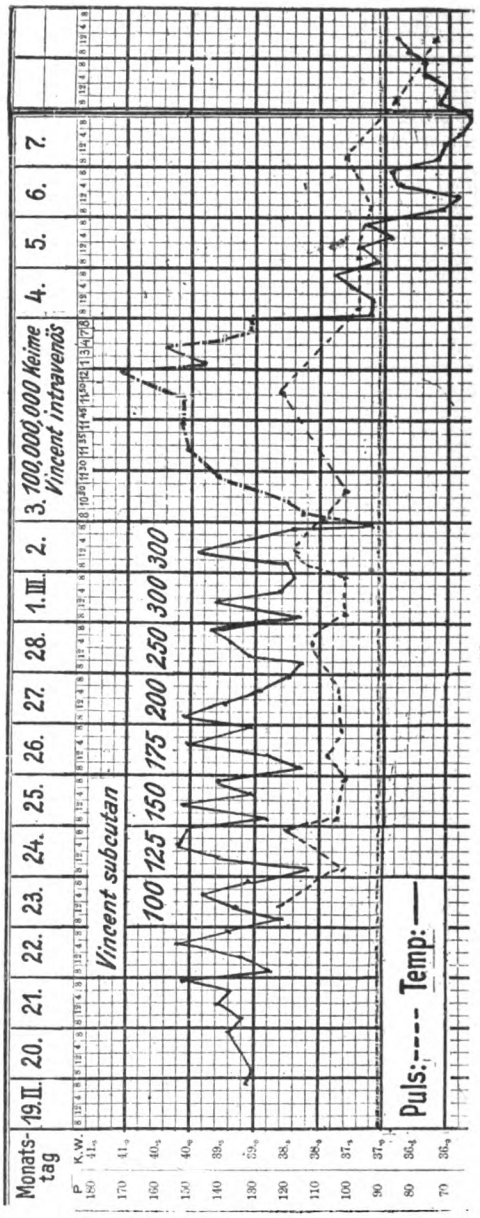
	Am 27. 2.	Am 3. 3. (5 Min. nach Beginn des Schüttelfrostes)	Am 3. 3. (2 Stunden nach der Injektion)	Am 3. 3. (8 Stunden nach der Injektion)	Am 4. 3.
Leukozyten . . .	7 250	6 950	4 920	4 400	6 350
davon sind:					
Polynukleäre (N)	56,9 pCt. (4 100)	44,8 pCt. (3 100)	75,6 pCt. (3 700)	80,6 pCt. (3 530)	52,6 pCt. (3 330)
„ (E)	0,1 „ (10)	0,4 „ (30)	0,6 „ (30)	0 „	0 „
Mastzellen . . .	0,2 „ (20)	0 „	0,3 „ (20)	0,3 „ (20)	0 „
Splenozyten . . .	6,4 „ (470)	1,6 „ (120)	2,3 „ (120)	4,1 „ (180)	12,5 „ (800)
Plasmazellen . .	0,4 „ (30)	0 „	0,6 „ (30)	0,3 „ (20)	0 „
Lymphozyten . .	36,0 „ (2 620)	53,2 „ (3 700)	20,6 „ (1 020)	14,7 „ (650)	34,9 „ (2 220)

Fall 18. Patient J. B. Ein Fall kombiniert mit Bronchopneumonie; Milztumor; Diazo deutlich positiv, Roseolen, schwere Benommenheit und Kopfschmerz. Dieser Fall zeigt uns, wie man durch fortgesetzt hartnäckige Therapie sich schliesslich doch die Entfieberung erzwingen kann. (Kurve 19.)

Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA



Kurve 18.



Kurve 19.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Blutbefunde.

	Am 25. 2.	Am 28. 2.	Am 3. 3. (zu Beginn des Schüttelfrostes)	Am 3. 3. (2 Stunden nach der Injektion)	Am 3. 3. (3 Stunden nach der Injektion)	Am 4.
Leukozyten . . .	7 830	6 530	9 430	3 830	6 720	10 130
davon sind:						
Polynukleäre (N)	64,8 pCt. (5 080)	65,8 pCt. (4 280)	53,9 pCt. (5 010)	66,2 pCt. (2 530)	80,5 pCt. (5 410)	54,9 pCt. (5 57
„ (E)	0 „	0 „	0 „	0 „	0 „	0,1 „ (1
Mastzellen . . .	0 „	0,2 „ (20)	0 „	0 „	0 „	0,6 „ (6
Splenozyten . . .	10,6 „ (830)	6,1 „ (400)	3,5 „ (330)	3,9 „ (150)	6,4 „ (430)	9,2 „ (93
Plasmazellen . .	0,8 „ (60)	0,7 „ (50)	0,3 „ (30)	0,8 „ (30)	0 „	0 „
Lymphozyten . .	23,8 „ (1 860)	27,2 „ (1 780)	42,3 „ (4 060)	29,1 „ (1 120)	13,1 „ (880)	35,2 „ (3 56

Fall 19. Patient St. Os., gleichfalls Bronchopneumonie und Typhus. Am 20.2. Diazo stark positiv, Ficker positiv, deutlicher Milztumor, Roseolen, Kopfschmerz, zu Beginn einmal Nasenbluten. Auch dieser Fall heilt durch fortgesetzte subkutane und eine eingeschaltete intravenöse Injektion aus. (Kurve 20.)

Ich möchte aber hier darauf hinweisen, dass wie gewöhnlich so auch hier durch die intravenöse Injektion die Bronchitis sich merklich verschlechterte. Deshalb behandle ich fortan, solange schwere bronchitische Erscheinungen bestehen, nur mehr subkutan in steigender Dosis (täglich eine Injektion). Je nach dem Kräftezustand des Patienten beginne ich dabei mit 50, 100, seltener mit 200 Millionen Keimen des Vincentschen Mittels.

Blutbefunde.

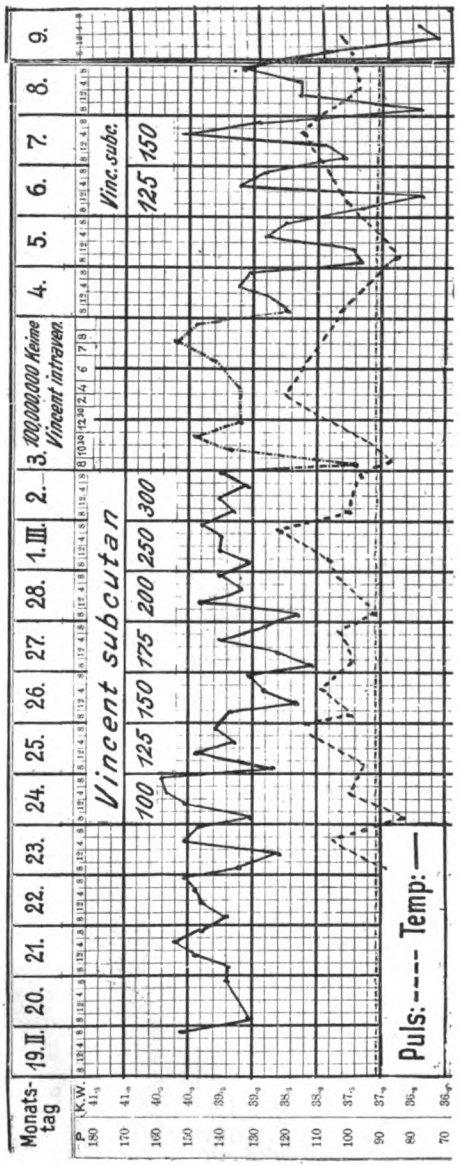
	Am 25. 2.	Am 28. 2.	Am 3. 3. ($^1/_2$ Std. nach der Injektion)	Am 3. 3. (5 Min. nach Beginn des Schüttelfrostes)
Leukozyten . . .	12 320	5 720	6 450	3 700
davon sind:				
Polynukleäre (N)	68,8 pCt. (8 450)	55,6 pCt. (3 160)	71,1 pCt. (4 570)	37,9 pCt. (1 380)
„ (E)	0 „	0,1 „ (10)	0,1 „ (10)	0,2 „ (10)
Mastzellen . . .	0 „	0,2 „ (20)	0,2 „ (20)	0,4 „ (20)
Splenozyten . . .	6,3 „ (780)	7,2 „ (420)	6,4 „ (420)	5,4 „ (200)
Plasmazellen . .	0,9 „ (120)	2,3 „ (130)	0 „	0,4 „ (20)
Lymphozyten . .	24,0 „ (2 970)	34,6 „ (1 980)	22,2 „ (1 430)	55,7 „ (2 070)

	Am 3. 3. (3 Stunden nach der Injektion)	Am 3. 3. (9 Stunden nach der Injektion)	Am 4. 3.
Leukozyten . . .	4 500	6 150	7 820
davon sind:			
Polynukleäre (N)	87,5 pCt. (3 970)	78,6 pCt. (4 790)	58,8 pCt. (4 590)
„ (E)	0 „	0 „	0 „
Mastzellen . . .	0 „	0,2 „ (20)	0,4 „ (30)
Splenozyten . . .	4,4 „ (200)	7,4 „ (470)	5,9 „ (470)
Plasmazellen . .	0,7 „ (30)	0,2 „ (20)	0,4 „ (30)
Lymphozyten . .	7,4 „ (300)	13,6 „ (850)	34,5 „ (2 700)

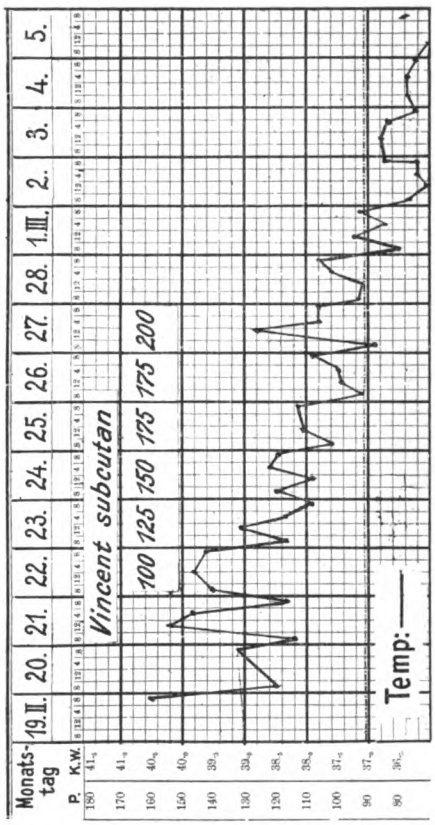
Ich will noch den Erfolg der reinen subkutanen Behandlungsweise, wie ich sie eben für mit Bronchitiden und Bronchopneumonien komplizierte Fälle vorgeschlagen habe, an elf Beispielen demonstrieren.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

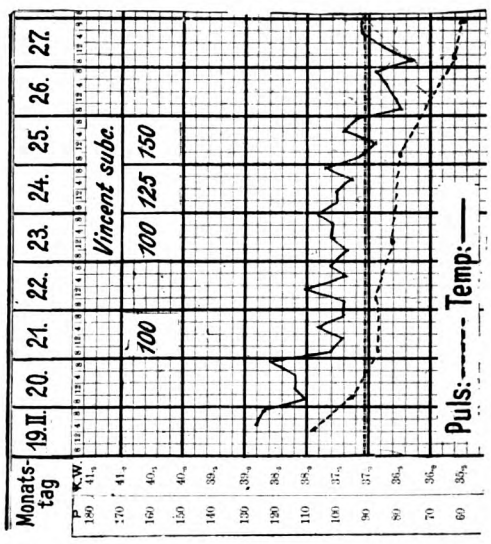
Fall 20. Patient J. wurde am 19. 2. in schwerst benommenem Zustande mit heftigen Lungenerscheinungen eingebracht. Nach einer Woche ist der Fall ausgeheilt. (Kurve 21.)



Kurve 20.



Kurve 22.

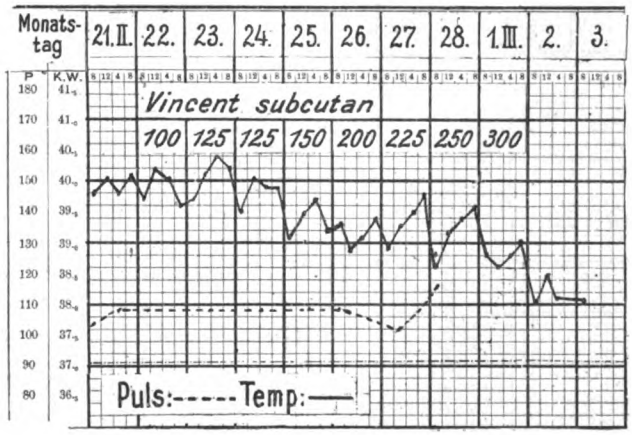


Kurve 21.

Fall 21. Patient M. R. ebenfalls mit Bronchopneumonie kompliziert, zeigt gleichfalls die typische Ausheilung durch subkutane Aethervakzinebehandlung. (Kurve 22.)

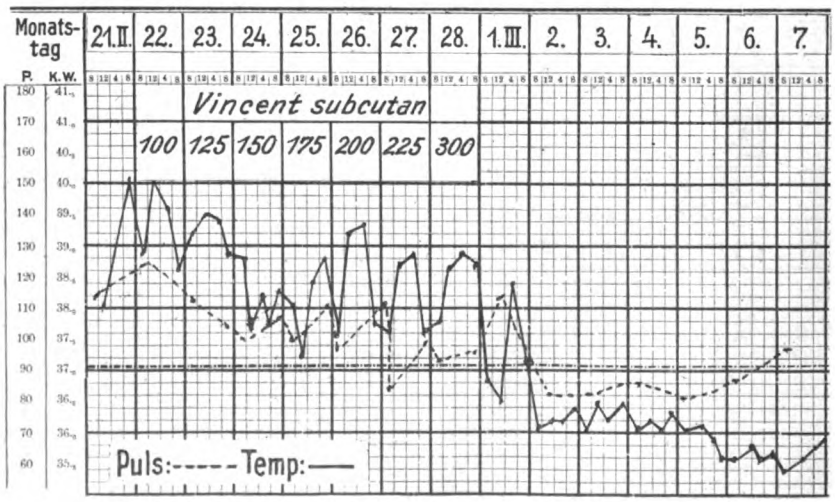
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247S
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fall 22. Patient M. St. bekam ich in sehr geschwächtem Zustande, kontinuierlich hoch fiebernd in meine Behandlung. Ausserdem bestanden heftige bronchitische Erscheinungen, schwere Delirien und Herzschwäche. Obwohl dieser Patient der weiter zunehmenden Herzschwäche erlag, möchte ich diesen Fall dennoch den Vakzineerfolgen zuzählen. Die Temperaturkurve zeigt uns die unter dem Einfluss einer vorsichtigen subkutanen Behandlungsmethode vor sich gehende Entfieberung. (Kurve 23.)



Kurve 23.

Fall 23. Patient M. Sch. wurde in sehr geschwächtem Zustande und hoch fiebernd aufgenommen. Diazo stark positiv, grosser Milztumor, Ficker bis 200facher Verdünnung positiv, Erbsenpüreestühle. Ausserdem besteht eine sehr heftige Bronchopneumonie. Bei diesen Patienten gelingt es, trotz des hochgradigen Schwächezustandes den Typhus durch eine vorsichtige Subkutanbehandlung zu heilen. Es macht mir den Eindruck, dass dieser Patient verloren gewesen wäre, wenn das Fieber noch einige Tage länger angehalten hätte. Auch jetzt ist der Patient noch sehr geschwächt, blieb aber seitdem fieberfrei und hat bereits feste Stühle. Durch äusserste Vorsicht in der Diät hoffe ich, dass es gelingen wird, ihn zu Kräften zu bringen. (Kurve 24.)



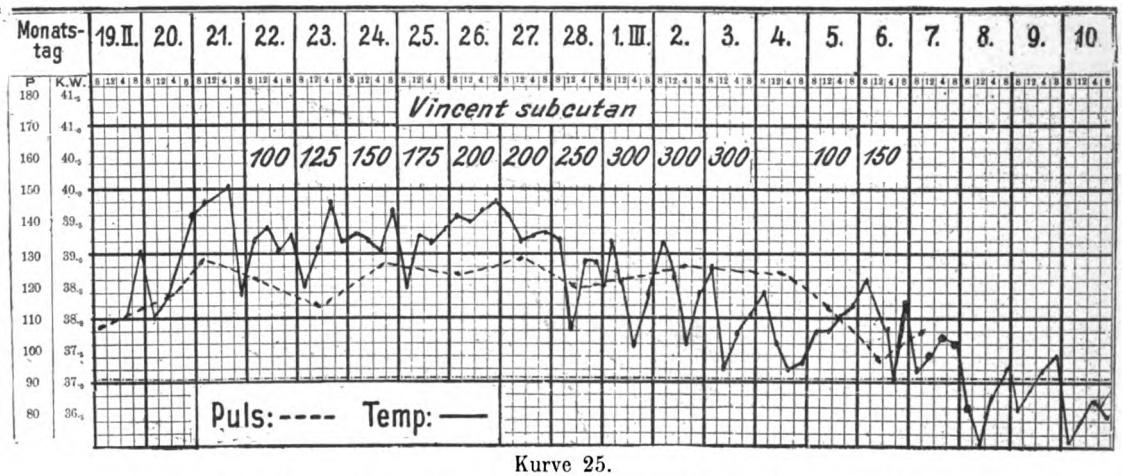
Kurve 24.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Blutbefunde.

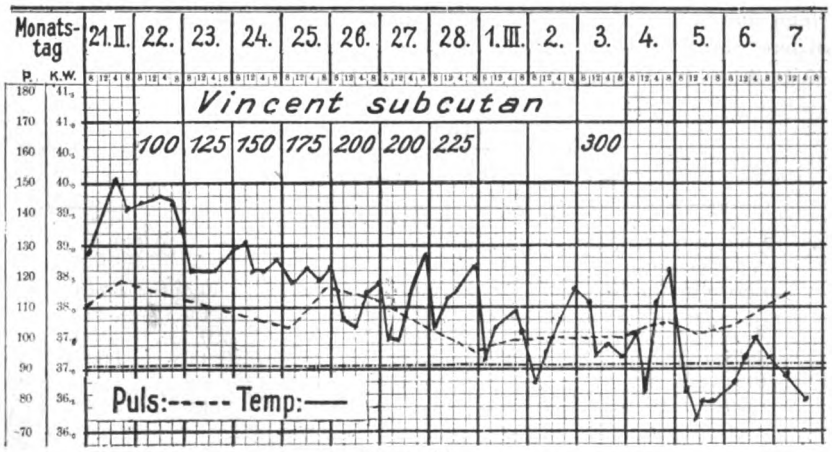
	Am 25. 2.	Am 28. 2.	Am 1. 3.
Leukozyten	21 400	6 970	37 530
davon sind:			
Polynukleäre (N) . . .	70,6 pCt. (15 080)	65,9 pCt. (4 580)	69,6 pCt. (26 130)
„ (E) . . .	0 „	0,1 „ (10)	0,1 „ (10)
Mastzellen	0 „	0,2 „ (20)	0 „
Splenozyten	11,9 „ (2 560)	4,7 „ (330)	16,1 „ (6 060)
Plasmazellen	0,7 „ (160)	0 „	0 „
Lymphozyten	16,8 „ (3 600)	29,1 „ (2 030)	14,2 „ (5 330)

Fall 24. Patient A. Cr. kommt ebenfalls in schon stark geschwächtem Zustand in unsere Behandlung. Ebenso wie bei dem vorhergegangenen Fall kompliziert nicht allein eine Pneumonie, sondern auch die Herzschwäche die Behandlung. Wie die Kurve 25 zeigt, gelang es mir auch in diesem Fall durch Subkutaninjektionen zu heilen.



Kurve 25.

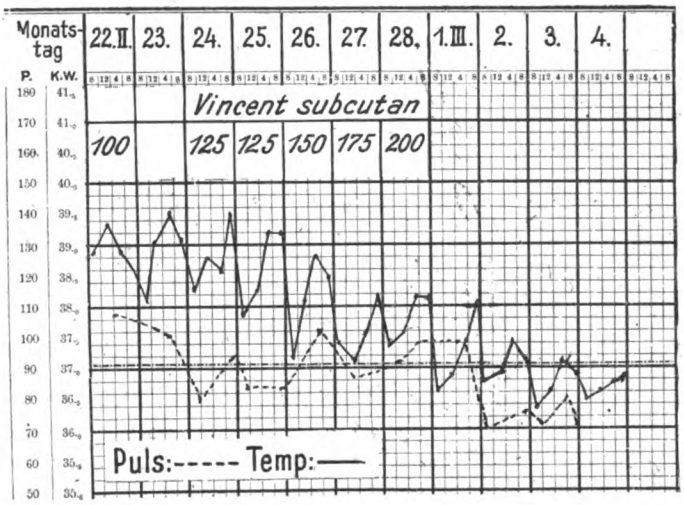
Fall 25. Patient P. M. ist in der Schwere des Krankheitsbildes den beiden vorausgehenden Fällen anzufügen. Auch hier haben wir die Komplikation mit Pneumonie und Herzschwäche. Bei diesem Pat. trat am Tage nach der letzten Injektion Blut im Stuhl auf. Die Blutung war aber keine sehr bedeutende, hat sich auch nicht mehr wiederholt; der erst sehr schwache Pat. befindet sich heute im Zustande bester Rekonvaleszenz. (Kurve 26.)



Kurve 26.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fall 26. Patient E. K., ein junger, kräftiger Mann mit einem ziemlich schweren, durch Bronchitis komplizierten Typhus, der sich durch eine Subkutankur in 8 Tagen ausheilen lässt. (Kurve 27.)



Kurve 27.

Blutbefund.

	Am 1. 3.
Leukozyten	8 670
davon sind:	
Polynukleäre (N)	64,9 pCt. (5610)
„ (E)	0,1 „ (10)
Mastzellen	0,7 „ (70)
Splenozyten	6,3 „ (550)
Plasmazellen	0,5 „ (50)
Lymphozyten	27,5 „ (2380)

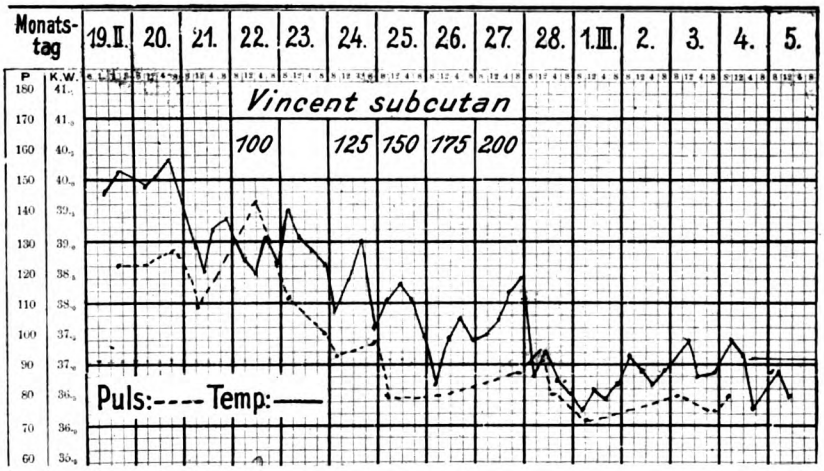
Der Blutbefund spricht ebenfalls für die Beendigung des Krankheitsbildes.

Fall 27. Patient S. Pr. mit einer ziemlich leichten Erkrankung wird, wie Blutbefund und Temperaturkurve 28 zeigen, durch subkutane Behandlung rasch geheilt. Letztere wurde bei dem Patienten angewendet, weil bei der Aufnahme eine ziemlich heftige Bronchitis bestand, die sich aber rasch besserte.

Blutbefunde.

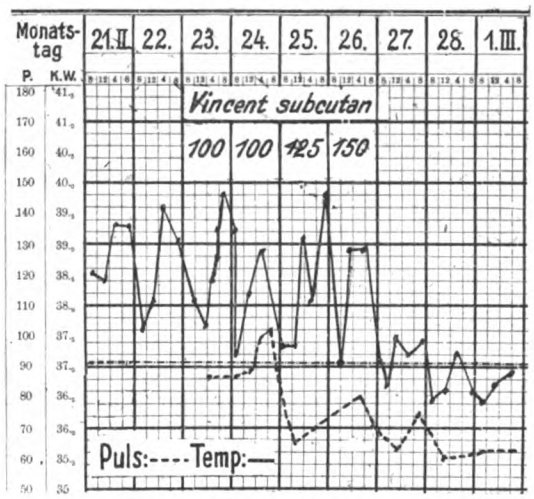
	Am 25. 2.	Am 1. 3.
Leukozyten	6 850	10 360
davon sind:		
Polynukleäre (N)	60,1 pCt. (4100)	60,3 pCt. (6240)
„ (E)	0,2 „ (20)	1,9 „ (200)
Mastzellen	0 „	0,3 „ (30)
Splenozyten	13,1 „ (900)	9,6 „ (1000)
Plasmazellen	2,1 „ (150)	3,5 „ (360)
Lymphozyten	24,5 „ (1680)	24,4 „ (2530)

Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA



Kurve 28.

Fall 28. Patient St. Sw., ebenfalls eine leichtere Erkrankung, bei der aber zu Beginn der Behandlung Bronchitis bestand. Dieser Patient wurde ziemlich benommen eingebracht, aber gerade bei ihm hatte ich Gelegenheit zu sehen, wie rasch unter dem Einfluss der Vakzinebehandlung, die auch hier subkutan vorgenommen wurde, nervöse Erscheinungen sich bessern. (Kurve 29.)



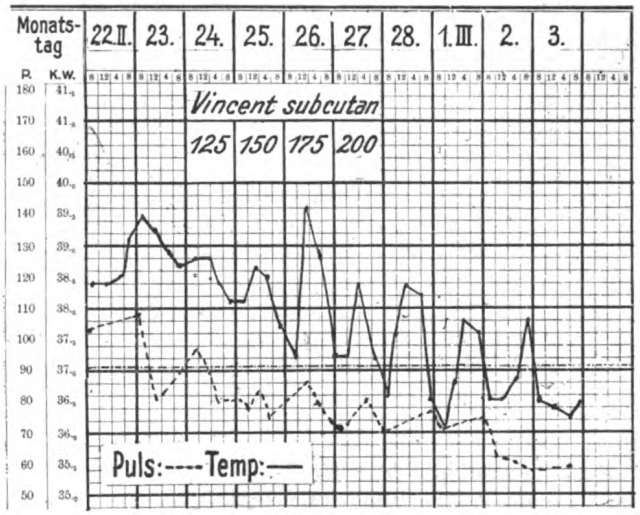
Kurve 29.

Blutbefunde.

	Am 25. 2.	Am 1. 3.
Leukozyten	11 400	5 980
davon sind:		
Polynukleäre (N)	63,2 pCt. (7250)	54,2 pCt. (3230)
„ (E)	2,3 „ (260)	2,2 „ (130)
Mastzellen	0 „	0,2 „ (20)
Splenozyten	7,6 „ (830)	9,7 „ (580)
Plasmazellen	0 „	0 „
Lymphozyten	26,9 „ (3060)	33,7 „ (2020)

Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Fall 29. Patient J. Br., ebenfalls ein durch Bronchitis komplizierter, im übrigen leichter Typhus. Auch hier zeigt die Pulskurve 30 und der Blutbefund den Erfolg der subkutanen Vakzinebehandlung.



Kurve 30.

Blutbefund.

	Am 28. 2.
Leukozyten	9 070
davon sind:	
Polynukleäre (N)	40,8 pCt. (3700)
„ (E)	0,1 „ (10)
Mastzellen	0,3 „ (30)
Splenozyten	12,5 „ (1130)
Plasmazellen	0 „
Lymphozyten	46,3 „ (4200)

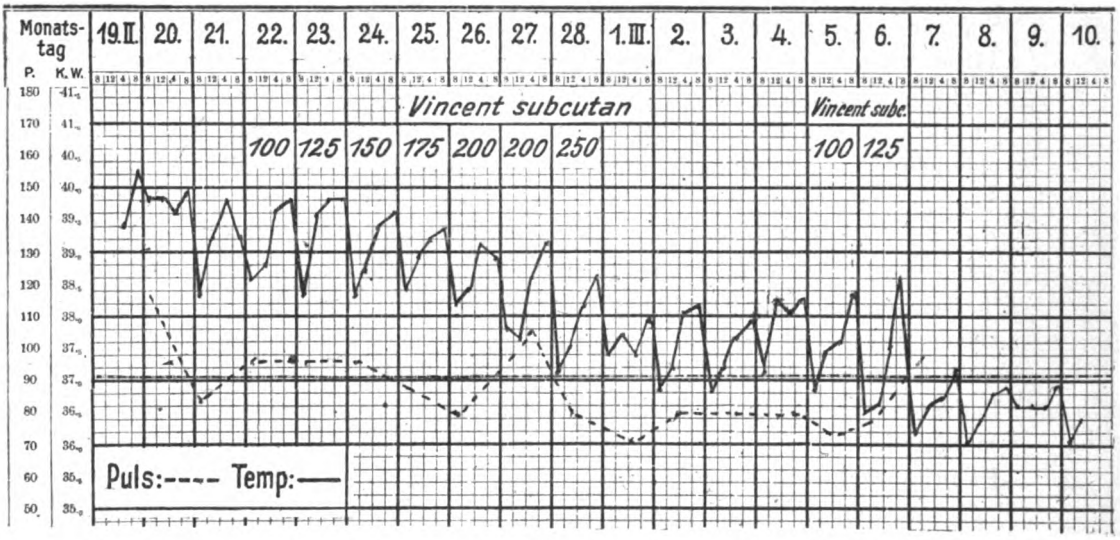
Fall 30. Patient V. K.; dieser Fall war bei seiner Aufnahme sehr schwer benommen, bot überhaupt das Bild einer sehr schweren Erkrankung; ausserdem war auch dieser Fall kompliziert durch eine heftige Bronchitis. Die schweren Erscheinungen besserten sich bereits nach den ersten subkutanen Injektionen und die Temperatur nahm langsam ab. Schon nahe der vollständigen Entfieberung steht mir keine Vakzine mehr zur Verfügung; man sieht in der Temperaturkurve, dass die Temperatur die Tage hindurch, während welcher keine Vakzine verabfolgt werden konnte, nicht weiter sinkt und dass es zu einer endgültigen Entfieberung erst nach zwei weiteren subkutanen Injektionen kommt. Die oft ziemlich hohen Zacken in den Kurven bei subkutaner Behandlungsweise sind durch die Reaktion auf die einzelnen Injektionen bedingt. (Kurve 31.)

Blutbefund.

	Am 4. 3.
Leukozyten	8 960
davon sind:	
Polynukleäre (N)	55,2 pCt. (4910)
„ (E)	1,1 „ (100)
Mastzellen	0.7 „ (60)
Splenozyten	11,5 „ (1060)
Plasmazellen	0 „
Lymphozyten	31,5 „ (2830)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ich verweise auch bei den subkutan ausgeheilten Fällen auf die Blutbefunde nach erfolgter Entfieberung. Sie tragen deutlich den Charakter der Blutbilder in der Typhusrekonvaleszenz an sich.



Kurve 31.

Ich habe so aus meinem reichen Material an 30 Fällen die Erfolge, aber auch die Misserfolge der Aethervakzinebehandlung vorgeführt. Trotz des einen im Anschluss an eine intravenöse Injektion erfolgten Exitus sprechen, glaube ich, die Erfolge in den anderen Fällen sehr dafür, dass die Vakzinetherapie zur Bekämpfung des Typhus abdominalis in dazu geeigneten Instituten nur von Erfahrenen anzuwenden und vor allem weiter auszubauen sei. Wir hatten in unserer Station bisher unter den nicht mit Vakzine behandelten Typhen 12 pCt. Todesfälle, während von den seit 1. Januar von mir gespritzten 76 Patienten nur vier starben. Das sagt um so mehr, als ich fast alle Fälle, auch die schwersten, ohne eine besondere Auswahl zu treffen, vakzinierte und weil man bedenken muss, in wie schlechtem Zustande eine grosse Zahl der Typhusfälle in unsere Stationen eingebracht wird.

Ob durch die Anwendung des Besredkaschen oder Ichikawaschen Mittels ein wesentlicher Fortschritt erzielt worden ist, kann ich nach meinen bisherigen Erfahrungen nicht konstatieren. Ich muss aber gestehen, dass mir über die beiden letzteren Mittel noch zu wenig eigene Erfahrungen zustehen, um ein endgiltiges Urteil darüber fällen zu können. Doch glaube ich kaum, dass durch diese Art der Virulenzabschwächung mit Immunserum ein besser wirksames Mittel erzeugt worden ist. Ausserdem sind die stürmischen Nebenerscheinungen auch bei Anwendung dieser Mittel in wirksamer Dosis nicht umgangen. Ein Nachteil des Besredkaschen Mittels z. B. ist auf jeden Fall, dass es rasch verdirbt und dass

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wir, solange das Mittel noch voll wirksam ist, mit lebenden, wenn auch in ihrer Virulenz abgeschwächten Bazillen hantieren.

Vorderhand sollten wir, das ist meine Ansicht, auf Grund eigener jüngst gewonnener Erfahrung und Berichten über Todesfälle aus anderen Stationen, mit dem Mittel noch recht vorsichtig sein und vor allem von einer allgemeinen Anwendung desselben in der Hand nicht sehr Erfahrener absehen. Sie sehen, mit welcher Vorsicht ich die Vakzinetherapie handhabe, und ich muss sagen, dass nur die aufopfernde, rastlose Tätigkeit der Kollegen cand. med. Marie Puchold, cand. med. Johann Vecsler und cand. med. Marie Skopczynska-Zivanovic, cand. med. Max Wolf, Dr. Vincenz Janatka, sowie der beiden vorzüglichen Schwestern mir die Ausführung der Vakzinetherapie ermöglichte. Die Kollegen haben die frisch gespritzten Patienten keinen Augenblick aus den Augen gelassen. Allein hätte ich diese Arbeit nicht bewältigen können. Wie überhaupt bei Typhus befinden sich die Patienten speziell nach Vakzineinjektionen in einer Art negativer Phase, so dass sie in dieser Zeit sehr für andersartige Infektionen, vor allem Pneumonien inklinieren. Mit Rücksicht darauf muss speziell rauchige Luft und Zug von ihnen abgehalten werden. Auch ist es notwendig, die Patienten hoch zu lagern und für gehörige Expektoration zu sorgen. In Anstalten, in denen die Ueberwachung der Patienten nicht sehr streng durchgeführt werden kann, sollte die Vakzinetherapie überhaupt nicht angewandt werden.

Die Verordnung zur allgemeinen Ausführung der Vakzinetherapie auch in der Hand unerfahrener Aerzte auf diesem Gebiete, wie sie in letzter Zeit von den Militärkommanden herausgegeben wurden, birgt, abgesehen von ihrer etwas reichlichen Dosierung, grosse Gefahren für unsere Soldaten in sich. Ich halte heute eine Verallgemeinerung der Vakzineanwendung noch für verfrüht, sie vergrössert die Gefahr, verschlechtert den Gesamterfolg und bringt kaum einen wesentlichen Fortschritt. Ich ersuche die Kollegen, die in Zukunft Vakzine anwenden wollen, sich vorher gründlich zu informieren und zumindest erst an geringen Dosen die Wirkung genau zu studieren. In meiner Station wurde die Vakzinetherapie bisher von den Herren nur unter meiner eigenen ständigen Kontrolle gehandhabt.

Noch auf einen anderen Umstand muss ich zurückkommen. Die Wirksamkeit der verschiedenen Vakzinen nimmt vom Tage ihrer Bereitung an ab. Dieses Unwirksamwerden vollzieht sich bei der Besredkaschen Vakzine scheinbar rasch, bei dem Vincentschen Mittel dagegen sehr langsam. Ich habe die Erfahrung gemacht, dass bei einer ungefähr 2 Monate alten Aethervakzine 100 Millionen Keime die gerade entsprechende Dosis für die intravenöse Einverleibung sind, während die Höchstdosis hierfür bei einem ganz frischen Mittel vor allem bei dessen ersten Anwendung am besten 50 Millionen Keime nicht überschreiten

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002682475
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

soll. Es wäre zu wünschen, dass die Institute den Erzeugungstag auf den Fläschchen vermerken.

Obwohl ich demnach kein Anhänger davon bin, dass die Vakzinetherapie jetzt schon allgemein angewendet werde, vertrete ich meine schon einmal ausgesprochene Anschauung weiter, dass die Bakteriotherapie des Typhus abdominalis von dazu Berufenen mit grösster Vorsicht weiter anzuwenden und durch genaueste Beobachtung auszubauen ist. Es dürfte uns so doch gelingen, eine Methode und ein Mittel zu schaffen, dessen Anwendung geringere Gefahren in sich birgt und das sich dann auch für die Allgemeinpraxis eignet. Zur Zeit ist jedenfalls noch, was erst kürzlich R. Schmidt (vgl. Prager med. Wochenschr., 1915, Nr. 14) mit besonderem Nachdruck betont hat, eine gewisse Zurückhaltung und grosse Vorsicht hinsichtlich der Indikationsstellung am Platze.

Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247 5
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

UNIVERSITY OF MINNESOTA
biom,per bd.81
stack no.160

Zeitschrift f ur klinische Medizin.

3 1951 002 688 247 5

MINITEX
Minnesota Library Access Center
9ZAR05D11S08TKG

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-04-22 19:34 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002688247
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google